



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation de la fonction gonadique des hommes atteints d'une
dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert)**

Présentée et soutenue publiquement le 24 mai 2017 à 16 heures
au Pôle Formation

Par Hélène Hoth Guechot

JURY

Président :

Madame le Professeur Vantighem

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Vermersch

Monsieur le Maître de Conférences Tiffreau

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Rigot

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ARN : acide ribonucléique
CPK : créatine phosphokinase
DM1 : dystrophie myotonique de type 1
DM2 : dystrophie myotonique de type 2
DMPK : dystrophie myotonique protéine kinase
DPI : diagnostic pré implantatoire
EMG : électromyogramme
FIV : fécondation in vitro
FSH : hormone folliculostimulante
ICSI : injection intra cytoplasmique du sperme
IMC : indice de masse corporelle
LH : hormone lutéinisante
MIRS : Muscular Impairment Rating Scale
MBNL1 : Muscleblind-Like 1
PCR : polymerase chain reaction
PSA : antigène spécifique de la prostate
RGO : reflux gastro-œsophagien
SAS : syndrome d'apnée du sommeil

Table des matières

RESUME	13
INTRODUCTION	14
I. Maladie de Steinert.....	14
1. Epidémiologie.....	14
2. Génétique et Physiopathologie.....	14
3. Description clinique.....	16
4. Atteinte endocrinienne	19
5. Prise en charge actuelle et traitements	20
II. Hypogonadisme et conséquences.....	21
1. Définition de l’atteinte hypothalamo-hypophyso-gonadique	21
2. Hypogonadisme dans la population générale.....	23
3. Traitement androgénique des hypogonadismes masculins.....	24
III. Evaluation gonadique des patients atteints d’une dystrophie myotonique de type 1 (Maladie de Steinert).....	25
IV. Objectif de l’étude.....	28
PATIENTS ET METHODES	29
I. Description de la population.....	29
II. Paramètres ��tudi��s.....	30
III. Méthode de répartition des patients ou “définition des groupes”	31
IV. Analyse statistique.....	32
RESULTATS	34
I. Description de la population initiale	34
1. Paramètres généraux	34
2. Bilan hormonal et volume gonadique	35
3. Paramètres métaboliques	37
II. Comparaison des patients selon leur statut gonadique	37
1. Paramètres généraux des patients selon leur statut gonadique	37
2. Volume gonadique des patients selon leur statut gonadique	39
3. Paramètres métaboliques des patients selon leur statut gonadique	39
II. Corrélations entre le statut gonadique et les autres paramètres.....	41
1. Facteurs associés à la fonction testiculaire endocrine :.....	41
2. Facteurs associés au bilan exocrine	44
III. Facteurs associés à la parentalité.....	46
IV. Evolution du bilan gonadique hormonal des patients	47
DISCUSSION	49
CONCLUSION.....	56
BIBLIOGRAPHIE.....	57
ANNEXES	62

RESUME

L'objectif de cette étude rétrospective était d'analyser les profils gonadiques et leurs déterminants chez les hommes DM1.

Patients-Méthodes : Des 69 hommes DM1 suivis dans un Centre de Référence Universitaire entre 2001 et 2016, 56 ont bénéficié d'une évaluation génétique, musculaire (score MIRS), métabolique, gonadotrope et de la graisse viscérale en IRM (médiane (IQR)).

Résultats : Les patients âgés de 36 (30-49) ans, avaient un nombre de triplets CTG de 475 (200–700), une atteinte musculaire modérée (MIRS 1 et 2) dans 57% et sévère (MIRS 5) dans 3% des cas. Malgré un IMC médian normal 24 (21–27), 50% des patients avaient une hypertriglycéridémie, 38% une stéatose hépatique, 33% une hypercholestérolémie et 30% un trouble glucidique. 63% avaient une atteinte testiculaire primitive (n=24) (FSH:9,9(4,4–20,8) UI/L). 20% avaient un hypogonadisme périphérique vrai ou compensé (n=11) (testostérone<2,4ng/ml et/ou LH>12 UI/L). La fertilité passait de 67% chez les eugonadiques (n=21)    37% en cas d'atteinte exocrine isolée et 18% en cas d'hypogonadisme périphérique (p<0,02). Ces 3 groupes différaient en termes de répétitions CTG (p=0,06) et de score MIRS (p=0,002). La testostéronémie totale était inversement corrélée à l'âge (r=-0,29; p=0,027), l'IMC (r=-0,52 ; p<0,0001), la graisse abdominale totale (r=-0,58; p=0,0002) et viscérale (r=-0,46 ; p=0,0049), la stéatose hépatique (p=0,0223) et les lipides (r=-0,37; p=0,005). Le rapport testostérone/SBP n'était lié qu'à la graisse abdominale et au cholestérol.

Conclusion : Environ 60% des hommes de cette cohorte de patients DM1 présentaient une insuffisance testiculaire primitive altérant la fertilité et significativement liée à la sévérité de l'atteinte musculaire, génétique et métabolique, en particulier à un pourcentage élevé d'adiposité viscérale. Ces résultats montrent l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire afin de maintenir une bonne trophicité musculaire, de lutter contre la prise de poids et de corriger l'hypogonadisme.

INTRODUCTION

I. Maladie de Steinert

1. Epidémiologie

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1), touchant indifféremment les hommes et les femmes, est la forme la plus fréquente de dystrophie musculaire chez l'adulte. Sa prévalence est de 1/8000 à 1/20000 habitants selon les pays (1,2). Une personne sur 530 est atteinte chez les canadiens français de la région de Saguenay-Lac Saint Jean (3). En France, 5000 à 8000 personnes sont atteintes.

En 1886, Steinert décrit pour la première fois la maladie : il rédige une observation de 9 malades présentant une myotonie, une faiblesse et une atrophie musculaire distale associées à une faiblesse des muscles de la face et une atrophie des muscles sterno-cléido-mastoïdiens. Batten et Gibb mettent en évidence son caractère familial. Les différentes atteintes d'organes associées à la maladie sont décrites au cours du temps : en 1911, Greenfiel décrit l'atteinte oculaire et en 1912, Curschmann décrit l'atrophie testiculaire et la calvitie. En 1992, Harley, Brook et Buxton découvrent le gène DMPK (dystrophie myotonique protéine kinase).

2. Génétique et Physiopathologie

La DM1 est une maladie de l'acide ribonucléique (ARN). Elle résulte d'une expansion instable de triplets (CTG) dans la région non codante 3' du gène DMPK. Cette mutation est localisée sur le chromosome 19q13.32 (4–6). Chez un sujet indemne, le nombre de répétitions de triplets varie de 5 à 37 copies. Chez un sujet atteint de DM1, il est supérieur à 50 et peut atteindre 20 000 copies. La répétition des triplets aboutit à une condensation locale de la chromatine qui altère l'expression du gène dans cette région (7).

La transmission de la DM1 est autosomique dominante. La pénétrance de la maladie est incomplète et son expression est variable. De génération en génération,

la maladie se révèle de façon plus précoce et plus grave. Ce phénomène d'anticipation est d   à l'instabilité de la mutation à l'origine de l'augmentation du nombre de CTG lors de la transmission parentale. Plus le nombre de répétitions de triplets est important, plus la maladie est sévère et précoce (8). Les formes cliniques congénitaux correspondent à un nombre très élevé de CTG.

Le phénomène d'anticipation diffère selon le nombre de triplets chez le parent transmetteur : lorsque le nombre de triplets chez le père est inférieur à 100, la transmission paternelle de la mutation, semble conduire à une amplification du nombre de triplets plus importante à la descendance. Inversement au-delà de 500 copies chez la mère, une augmentation du nombre de triplets dans la descendance est principalement d   à une transmission maternelle (9,10).

La corrélation génotype-phénotype n'est pas absolue. Chez des individus ayant une même expression génique de la maladie, l'expression phénotypique peut-être différente. C'est pourquoi on ne peut prédire la forme clinique, le début de la maladie et son évolution à partir de l'analyse génétique.

Chez un individu sain, le nombre de triplets est relativement stable d'un tissu à l'autre alors que chez un patient atteint de DM1, le nombre de copies diffère d'un organe à l'autre mais aussi au sein d'un même tissu (11). Ceci peut expliquer la variabilité et les différentes atteintes d'organes chez un individu.

Historiquement le diagnostic de la maladie était établi par l'électromyogramme (EMG) : des anomalies de conduction nerveuse spécifiques à la maladie (myotonie)   taient objectiv  es. Seuls les patients symptomatiques étaient dépistés. Actuellement le diagnostic se fait par analyse génétique sur différents prélèvements : sang, villosités choriales ou amniocytes. L'expansion de l'ADN est détectée par la technique de Southern Blot ou par *polymerase chain reaction* (PCR). L'analyse génétique permet de dépister des patients non symptomatiques susceptibles de développer des complications et de transmettre la maladie. Un diagnostic préimplantatoire dans un centre agr  e peut être proposé chez ces personnes en cas de souhait de grossesse.

L'altération du métabolisme de l'ARN originel aboutit à des anomalies d'épissage, de translation et de stabilité de l'ARN messager : l'ARN messager est trop long et forme des agrégats nucléaires qui induisent l'accumulation de certaines protéines cytotoxiques. Ceci altère la production de la protéine kinase DMPK et l'épissage alternatif des ARN messagers codant pour d'autres protéines : le récepteur de l'insuline, la troponine cardiaque, la protéine Tau ou encore le canal chlore CLCN1. Ceci explique la myotonie et certaines atteintes d'organes (1,2).

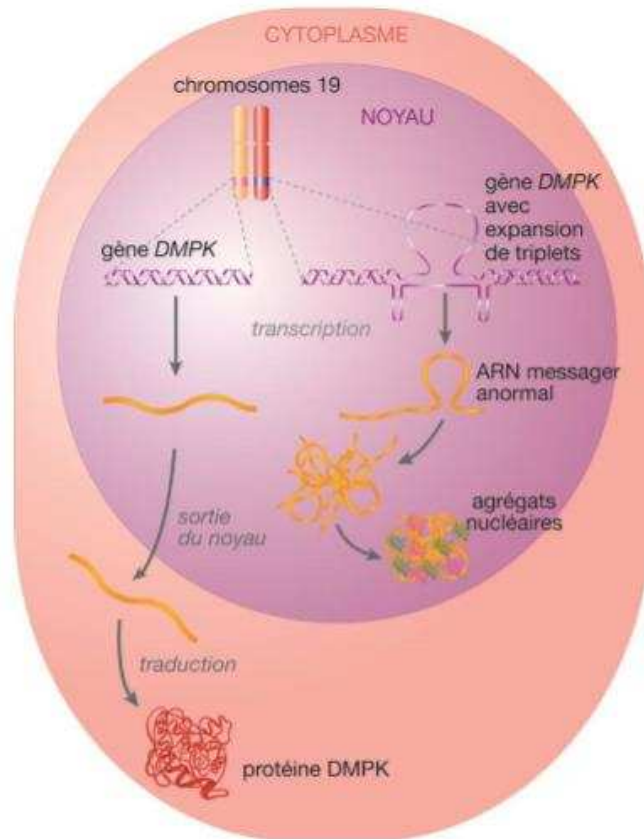


Figure 1. Mécanisme physiopathologique de la dystrophie myotonique de type 1 (12).

3. Description clinique

La DM1 est une maladie chronique multi-systémique dont l'évolution lente et progressive diffère d'un individu à l'autre. Les symptômes sont très variables tant en gravité qu'en atteinte d'organes (13).

Une des principales manifestations de la DM1 est l'atteinte musculaire progressive caractérisée par une faiblesse musculaire généralisée (la dystrophie) et une lenteur à la décontraction des muscles (la myotonie). Cela peut se traduire par

une faiblesse des muscles de la face : ptosis,   version de la lèvre inférieure, faiblesse de la mâchoire, des muscles du cou, des membres distaux et proximaux. La progression de l'atteinte musculaire peut être évaluée par le score *Muscular Impairment Rating Scale* (MIRS) (14). Les troubles de la marche secondaire à l'atteinte musculaire sont multiples, allant d'une simple g  ne à l'incapacité totale de marcher et à la nécessité de se déplacer en fauteuil roulant.

Grade	Description clinique
1	Absence d'atteinte musculaire
2	Atteinte musculaire minime: Myotonie, faiblesse des muscles de la face et de la nuque, ptosis, voie nasonnée Absence de faiblesse des muscles distaux excepté des muscles fléchisseurs distaux des doigts
3	Faiblesse musculaire distale Absence de faiblesse musculaire proximale excepté des muscles extenseurs des coudes
4	Faiblesse musculaire proximale légère à modérée
5	Faiblesse musculaire proximale sévère

Tableau 1.   chelle d'évaluation du déficit musculaire MIRS (14).

Le pronostic vital de la maladie est grevé par l'atteinte pulmonaire responsable de troubles de la ventilation, de surinfections pulmonaires et de syndromes d'apnée du sommeil (SAS). Un tiers des patients présente une insuffisance respiratoire restrictive. La sévérité de l'atteinte pulmonaire est corrélée à celle de l'atteinte musculaire.

La deuxième cause de décès des patients est secondaire à l'atteinte cardiaque. Les principales manifestations sont des troubles de la conduction, du rythme cardiaque et des altérations de la fonction du ventricule gauche. Une exploration électrophysiologique endocavitaire à la recherche de blocs infra-hissiens est réalisée lorsqu'il existe des signes cliniques ou des anomalies sur l'électrocardiogramme. Elle est également proposée systématiquement à la découverte de la maladie. L'implantation prophylactique d'un pacemaker est proposée si un bloc infra-hissien est dépisté afin de prévenir le risque de mort subite (1,15).

L'atteinte digestive associe diff erents sympt omes : dysphagie, trouble du transit, reflux gastro- esophagien (RGO) ayant pour cons equence une malnutrition. Chez 50% des patients il existe une atteinte h epatique (cytolyse et/ou cholestase) sans l esion organique identifi ee.

L'atteinte oculaire est responsable de cataracte sous-capsulaire post erieure bilat erale pr ematur ee : cette atteinte est parfois la seule manifestation de la maladie et doit faire  evoquer le diagnostic si elle survient chez un sujet jeune.

L'atteinte du syst eme nerveux central est à l'origine de troubles des fonctions cognitives : difficulté d'apprentissage, lenteur intellectuelle, trouble de l'humeur, apathie, trouble du sommeil et somnolence.

Les patients pr esentent également une dysmorphie faciale associant des grandes oreilles d ecoll ees, une  version de la l evre inf erieure, un grand front. Les hommes sont fr equemment atteints de calvitie pr ecoc e.

Plusieurs formes de la maladie sont d ecrites. Elles diff erent en termes de nombre d'expansions de CTG, de fr equence des sympt omes et de l' age d'apparition des atteintes cliniques. Il existe cependant un continuum entre ces formes (13) :

- La forme cong enitale est d etect ee pendant la grossesse ou au premier mois de la vie. La transmission est maternelle. Les enfants sont hypotoniques à la naissance. Ils pr esentent des troubles de la d eglutition fr equemment associés à des épisodes de d etresse respiratoire. Les risques de d ec es et de s equelles cognitives sont importants. Les enfants ont un nombre de r ep etitions de triplets souvent tr es élevée.
- La forme n eonatale ou infantile est d epist ee entre le premier mois et la dixi eme ann ee de vie, et la forme juv enile, entre dix et vingt ans. La transmission est souvent maternelle. Les atteintes cardiaques, pulmonaires, oculaires, la dystrophie et les d eficits intellectuels l egers sont plus fr equents dans la forme infantile que dans la forme juv enile. La myotonie et les atteintes endocriniennes apparaissent plus pr ecoc ement et sont plus s ev eres dans la forme juv enile que dans la forme infantile.
- La forme adulte classique se r ev ele cliniquement vers une trentaine d'ann ees.

L'atteinte est multi-systémique comme décrite précédemment. Les atteintes gastro-intestinales, cardiaques et respiratoires sont plus tardives que dans la forme juvénile.

- La dernière forme clinique est la forme à révélation tardive, peu symptomatique chez les patients âgés de plus de quarante ans. Les signes cliniques se limitent à une cataracte, un déficit musculaire minime et/ou à une calvitie. Ces patients doivent être suivis car le risque de mort subite et d'atteinte pulmonaire ne peut pas être exclu.

Les différentes atteintes des patients DM1 et la gravité de la maladie sont influencées par le genre. Les hommes DM1 ont une morbidité et une mortalité plus élevées que les femmes. Ils sont plus affectés que les femmes dans leur vie sociale et économique (16).

4. Atteinte endocrinienne

La prévalence des atteintes endocriniennes est plus élevée que dans la population générale et augmente au cours du temps (17).

Les complications thyroïdiennes (hypothyroïdie, goitre, cancer) sont fréquentes et nécessitent un dépistage et un suivi spécialisé. L'hyperparathyroïdie primaire est finalement assez rare. Les patients présentent souvent un syndrome métabolique associant à divers degrés une surcharge pondérale, une insulino-résistance et/ou une intolérance aux hydrates de carbones et/ou un diabète, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie (18,19). Cet excès de poids favorise la sarcopénie (20), l'altération de la fonction pulmonaire (21), et la difficulté de la pratique d'une activité physique

Une hypernatrémie neurogène est également classique dans la DM1.

Différentes atteintes de la fonction gonadique sont décrites chez les hommes DM1 :

- l'altération de la fonction endocrine ou leydigienne responsable d'hypogonadisme et de dysfonction érectile

- l'altération de la fonction exocrine ou sertolienne responsable d'atrophie testiculaire, d'oligospermie et d'altérations de la spermatog  nese à l'origine d'une hypofertilité ou d'une infertilité (19).

Peu d'études se sont intéressées à la fonction gonadique des femmes. Des troubles des règles, des avortements spontanés précoces, une insuffisance ovarienne prématurée sont décrites chez ces patientes (1). Les grossesses sont plus à risque que dans la population générale. Les complications obstétricales (accouchements prématurés, pré-éclampsies, hémorragies du post-partum et présentations dystociques) sont fréquentes (22). La maladie peut progresser ou se révéler pendant la grossesse (23).

5. Prise en charge actuelle et traitements

Un suivi annuel multidisciplinaire est préconisé chez les patients atteints d'une dystrophie myotonique de type 1 comprenant une évaluation musculaire, un suivi pneumologique, cardiaque, endocrinien, ophtalmologique et éventuellement un suivi psychologique. Le traitement spécifique des atteintes cardiaques et pneumologiques (pacemaker, appareillage d'un SAS) est essentiel. Il existe des recommandations sur la prise en charge en urgence des décompensations respiratoires et cardiaques chez ces patients (24). Différents traitements symptomatiques sont utilisés (la mexilétine, *MEXILETINE AP-HP*, afin de lutter contre la myotonie ; le modafinil, *MODODIAL*, permet de diminuer la somnolence diurne) mais il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif.

Les bases de données, tel que DM Scope ou Q-DMR, permettent de recenser les patients atteints de dystrophie myotonique afin d'établir des corrélations génotypiques/phénotypiques (13,16). Différentes études observationnelles sont en cours afin d'affiner les connaissances sur la maladie (12). Un travail récent réalisé grâce au registre DM Scope a ainsi montré la fréquence des atteintes digestives qui étaient souvent méconnues (16). Des essais cliniques, actuellement en cours permettent d'améliorer les prises en charge des patients atteints de dystrophie : l'essai Myomet évalue l'efficacité de la metformine sur l'atteinte musculaire des patients ; l'essai IONIS-DMPKRx étudie la tolérance et la sécurité de ce nucléotide

antisens IONIS-DMPKRx qui permettrait de détruire les ARN altérés des patients DM1 et d'améliorer ainsi les symptômes des patients. Des essais précliniques, chez la souris, ont permis de mettre en évidence que la thérapie génique (l'injection d'ARN interférent) permettaient de diminuer les agrégats d'ARN anormaux et ainsi d'améliorer leurs manifestations cliniques (25). Des études précliniques sont également réalisées afin d'améliorer les connaissances sur les mécanismes génétiques et moléculaires à l'origine de la maladie : une étude réalisée chez la souris et le poisson zèbre a mis en évidence que la séquestration de MBNL1 (muscleblind-Like 1) dans le noyau aboutissait à une maturation anormale du gène DMD dans les muscles squelettiques DM1. Cette atteinte participe au développement des atteintes musculaires des patients DM1 (26). Une seconde étude réalisée sur des souris a mis en évidence que l'inhibition de MBNL1 chez les souris aboutissait à une myotonie plus sévère (27).

Le diagnostic anténatal de la maladie est possible. L'interruption médicale de grossesse est recevable en cas de transmission de la maladie. Un diagnostic préimplantatoire peut être réalisé dans un centre agréé pour éviter la transmission de la maladie. Il importe d'informer précocement les patients de cette possibilité.

II. Hypogonadisme et conséquences

1. Définition de l'atteinte hypothalamo-hypophyso-gonadique

L'hypogonadisme est défini comme étant l'incapacité des testicules à produire des taux de testostérone suffisant pendant les phases normales d'activation testiculaire. Ce dysfonctionnement résulte soit d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire (hypogonadisme central ou hypogonadotrope) soit d'une atteinte testiculaire elle-même (définie comme insuffisance testiculaire primitive ou encore hypogonadisme périphérique ou hypergonadotrope). L'hypogonadisme peut être inné ou acquis.

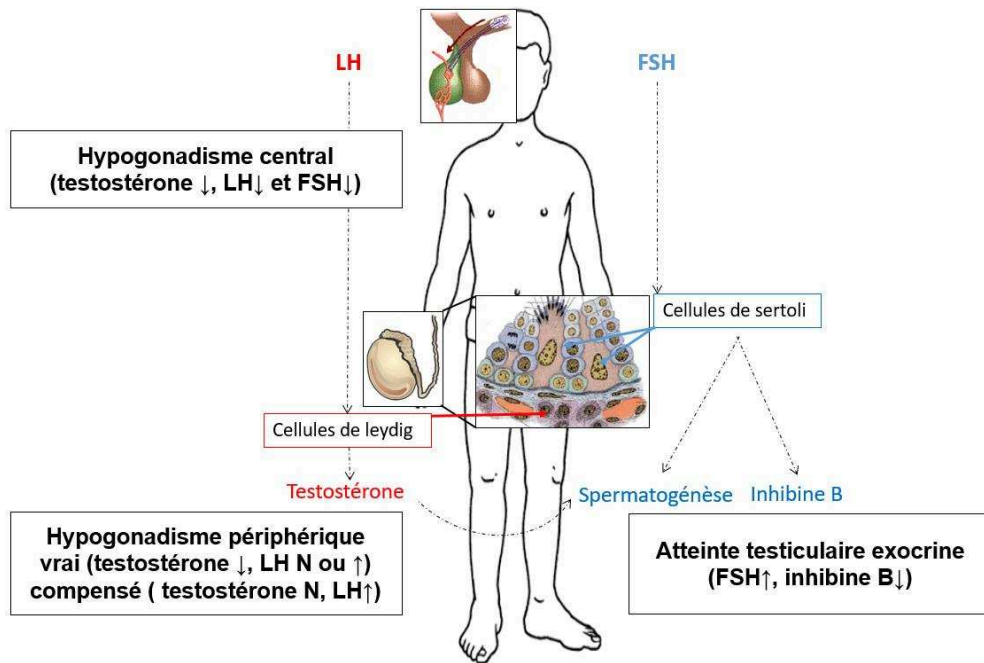


Figure 2. Axe hypothalamo-hypophysio-gonadique chez l'homme.

Les insuffisances testiculaires primitives sont responsables le plus souvent d'hypogonadisme compensé. L'atteinte principale est la fonction exocrine sertolienne, responsable d'altérations de la spermatogénèse et d'une augmentation des gonadotrophines prédominant sur la FSH. L'atteinte de la fonction leydigienne, variable selon les étiologies, entraîne une élévation de la LH associée ou non à une baisse de la testostéronémie (hypogonadisme primaire vrai et/ou compensé). Le diagnostic des hypogonadismes périphériques est souvent fait tardivement lors de la découverte d'une atrophie testiculaire dans le cadre d'une consultation pour infertilité.

La suspicion d'hypogonadisme central et/ou périphérique est clinique mais sa présentation diffère selon la sévérité et l'âge d'apparition du déficit. A l'adolescence, le diagnostic sera évoqué devant un retard pubertaire, un retard staturo-pondéral, une absence d'augmentation du volume testiculaire et de pilosité pubienne et/ou de barbe, une augmentation de la graisse abdominale, une verge infantile, un aspect eunuchoïde, ou encore devant une gynécomastie. A l'âge adulte, les signes sont moins évidents et associent à des degrés divers des troubles de la libido (signe le plus spécifique), une dysfonction érectile, une asthénie, des bouffées de chaleur, une atrophie testiculaire. L'involution de la virilisation post-pubertaire telle que la

raréfaction de la pilosité n'apparaît qu'après des années d'un déficit gonadique complet (28).

La confirmation de l'hypogonadisme est biologique et repose sur le dosage plasmatique de la testostérone et des gonadotrophines (LH et FSH) le matin avant 10h00 de préférence. Le dosage doit être confirmé sur un second prélèvement afin de s'affranchir des variabilités des kits de dosage et de la sécrétion pulsatile de la testostérone (29,30). L'hypogonadisme est défini par une concentration plasmatique de testostérone totale inférieure de 2 déviations-standards à la moyenne de sujets normaux d'une tranche d'âge donnée.

Les conséquences à long terme d'un déficit gonadique sont multiples :

- hypofertilité ou infertilité secondaire à des troubles de la spermatogénèse principalement chez des hommes atteints d'un hypogonadisme primaire et/ou d'un hypogonadisme compensé (31),
- atteinte osseuse : ostéopénie ou ostéoporose avec risque fracturaire,
- diminution de la force musculaire aboutissant à une fatigue physique et une baisse des performances,
- altérations neuropsychologiques : asthénie, fatigabilité,
- anomalies métaboliques : syndrome métabolique, dyslipidémie,
- immunodépression responsable d'une susceptibilité aux infections,
- cardiovasculaires : accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire (32).

2. Hypogonadisme dans la population générale

La prévalence de l'hypogonadisme masculin n'est pas établie de façon très claire. Elle est estimée à 1/200 hommes adultes et augmenterait avec l'âge. Dans une étude réalisée aux Etats Unis, la prévalence de l'hypogonadisme était de 38,7% des hommes âgés de plus de 45 ans et de 50% des hommes âgés de plus de 85 ans (33). Une étude réalisée au Massachusetts montrait que 20% des hommes âgés de plus de 60 ans avaient un hypogonadisme (34).

Les taux de testostérone diminuent avec l'âge et sont associés à une

diminution de la masse et de la force musculaire chez les patients âgés « sains ». La moitié des hommes âgés de 50 à 70 ans ont des taux de testostérone libre inférieurs à des hommes âgés de 20 à 40 ans (35).

L'un des problèmes majeurs du diagnostic, est l'absence de valeur seuil de la testostérone ce qui pose le problème du seuil de diagnostic, de retentissement clinique ainsi que de traitement. Quels patients doivent bénéficier d'une hormonothérapie substitutive ? A partir de quel taux de testostérone peut-on affirmer qu'il y aura un retentissement clinique ?

La testostéronémie normale chez un homme jeune et sain est comprise entre 3,5 et 10 ng/ml (36). L'*Endocrine Society* définit l'hypogonadisme chez l'homme « jeune » par l'association des différents symptômes cités plus hauts à un taux de testostérone total inférieur à 3 ng/ml (29). Dans une autre étude, l'hypogonadisme tardif chez les hommes âgés de plus de 40 ans était défini par l'association de 3 des 5 symptômes sexuels (trouble de la libido, trouble de l'érection, absence d'érection matinale, dépression et fatigue)    un taux de testostérone total inférieur à 3,2 ng/ml (37). Dans une étude récente, les taux moyens de testostérone chez des hommes « sains » européens et américains, non-obèses, âgés de 19 à 39 ans étaient compris entre 2,64 et 9,16 ng/ml (38). Une seconde étude, réalisée dans 120 laboratoires de 47   tats des Etats-Unis, objectivait des normes de testostérone comprises entre 2,31 et 8,5 ng/ml (39). L'*Endocrine Society* recommande de se référer aux normes établies par le laboratoire où le dosage est réalisé (29).

L'hypogonadisme est fréquent chez les patients atteints de myopathie (40) mais sa prise en charge et son retentissement sont peu document  s.

3. Traitement androgénique des hypogonadismes masculins

La substitution hormonale a pour but d'améliorer les symptômes cliniques (fonction sexuelle, libido, bien-être), de prévenir les complications musculaires, osseuses et métaboliques chez les patients hypogonadiques (29,41). L'androgénothérapie permettrait également de prévenir le risque cardiovasculaire des patients (32).

L'androgénothérapie substitutive chez des hommes âgés de plus de 60 ans augmente la masse et la force musculaire, diminue les taux de cholestérol et de leptine (hormone impliquée dans la régulation de la satiété et dans la répartition de la masse grasse) et améliore la composition corporelle : les injections de 200 mg de cypionate de testostérone 2 fois par mois pendant 1 an chez des hommes hypogonadiques âgés d'environ 65 ans diminuaient significativement les taux de leptine et amélioraient la force de préhension chez les patients traités par rapport aux patients non traités (42). Dans une seconde étude, les injections de 200 mg d'énanthate de testostérone étaient réalisées chez des hommes âgés d'environ 65 ans, ayant des taux de testostérone inférieurs à 3,5 ng/ml pendant 3 ans. Chez ces patients par rapport aux patients non traités, l'androgénothérapie améliorait la force musculaire (  valu  e par le grip test), les taux de cholestérol et la composition corporelle (la masse maigre, évaluée par absorptiométrie, était augmentée et la masse grasse diminuée) (43). Une autre étude réalisée chez des patients âgés de 60 ans traités par 75 mg de testostérone par voie cutanée par jour pendant 3 ans avait mis en évidence une amélioration de la force musculaire (  valu  e par des tests de montée et de descente des escaliers, des tests assis de force des jambes et de la poitrine) et une augmentation de la masse maigre (  valu  e par absorptiométrie) chez les patients traités par rapport aux patients non traités (44).

Les contre-indications absolues à l'androgénothérapie sont les antécédents de cancer prostatique et mammaire. Les contre-indications relatives sont un nodule ou une induration prostatique non-évaluée, des valeurs d'antigène spécifique prostatique supérieures à 3 ng/ml dans les populations à risque, ou supérieures à 4ng/ml dans les autres cas, un taux d'hématocrite supérieur à 50% ou la présence d'une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée (29,30). Si ces contre-indications sont respectées et le suivi clinique et biologique bien réalisé, il n'y a aucune raison de ne pas traiter les patients hypogonadiques (45).

III. Evaluation gonadique des patients atteints d'une dystrophie myotonique de type 1 (Maladie de Steinert)

Comme décrit plus haut, l'atteinte de la fonction gonadique est connue depuis

de nombreuses années chez les patients atteints d'une DM1. Dès 1950, les premières observations d'atrophie testiculaire bilatérale sont publiées chez les patients DM1, rapportées de façon empirique à une dégénérescence des tissus embryonnaires ecto- et méso-dermiques ou à la maladie elle-même (46).

Au cours des années, de nombreuses études ont permis d'améliorer les connaissances sur le sujet. La fréquence de l'atteinte gonadique chez les patients atteints de dystrophie myotonique, varie de 4 à 44% selon les études, dans les cas d'hypogonadisme vrai où une baisse de la testostéronémie est observée. Elle varie de 22 à 69% dans les cas d'hypogonadisme compensé où la testostérone est dans les normes mais la LH est augmentée (cf. Tableau 2).

L'hypogonadisme est secondaire à une atteinte primitive du testicule (47,48). Deux études réalisées chez des patients atteints de DM1 âgés de moins de 50 ans objectivaient une dysfonction érectile chez deux tiers des patients. La dysfonction érectile était corrélée au statut hormonal gonadique et non    l'âge des patients (49,50). Outre le déficit hormonal, l'atteinte musculaire progressive atteint potentiellement les cellules péritubulaires et musculaires des corps caverneux et participe à la génèse du trouble érectile (51).

La fonction testiculaire exocrine est également altérée. Selon les différentes études, une élévation de La FSH, marqueur de la fonction sertolienne, est élevée chez 60 à 75 % des patients atteints de dystrophie myotonique (17,47–50,52). Les taux d'hormones sertoliennes (inhibine B, AMH et FSH)   taient corrélés à l'atteinte musculaire suggérant que l'atteinte du testicule exocrine peut être un marqueur de l'évolution de la maladie (52). Une étude réalisée chez 47 patients atteints de dystrophie myotonique âgés en moyenne de 36 ans, objectivait une oligospermie chez 25% et une azoospermie chez 17% des patients. Ces altérations spermatiques sévères étaient corrélées aux anomalies histologiques après biopsie testiculaire et à la sévérité de l'atteinte hormonale. Soixante-six pour cent des patients étaient cependant fertiles confirmant l'évolutivité et les différentes expressions cliniques de la maladie (47).

	Nombre de patients	Age moyen	Nombre moyen de CTG	Pourcentage hypogonadisme vrai	Pourcentage hypogonadisme compensé	Pourcentage atteinte du secteur exocrine
Passeri et al.	44: 31 DM1 et 13 DM2	45	325	29%	69%	68%
Antonini et al.	30	48	365	23%	46%	60%
Mastrogiacomo et al.	27		661	44%		
Dahlqvist et al.	27	35	293	4%	22%	
Dahlqvist et al.	33	43		9%	39%	
Peric et al.	25	44	764	8%	64%	60%
Marinkovi�� et al.	16			37%	44%	75%
Takase et al.	16	32		25%	25%	

Tableau 2. Pourcentage d'atteinte gonadique endocrine et exocrine des patients dans la littérature.

Comme souligné précédemment, des phénotypes variés coexistent chez les patients DM1 même au sein d'une même fratrie. L'analyse hormonale de 2 frères pubères objectivait un hypogonadisme hypogonadotrope chez l'un et un hypogonadisme hypergonadotrope chez l'autre. Chez deux patients DM atteints d'hypogonadisme hypergonadotrope, l'analyse histologique des tissus testiculaires était différente : une atrophie des tubules séminifères et des cellules de Leydig était objectiv  e chez l'un alors qu'une hyperplasie des cellules de Leydig était objectiv  e chez l'autre (53).

Les facteurs influençant cette atteinte et son évolution naturelle ne sont pas clairement établis. Différentes hypothèses sur les mécanismes à l'origine de cette atteinte ont été émises: les perturbations gonadiques seraient secondaire à l'insulino-résistance induite par la dysfonction des cellules musculaires (19). La durée de la maladie influencerait l'atteinte gonadique (47,54). Dans d'autres études l'hypogonadisme dépendait de l'âge des patients (52,55), de l'expression génétique de la maladie et plus précisément du nombre de répétitions de triplets CTG (49,52,52,56), de la sévérité de la maladie (51), du poids des patients (55), de leur composition corporelle (pourcentage de masse grasse) (52), ou encore de l'atteinte musculaire (52,55).

Par ailleurs, l'acceptabilit e et le b en efice potentiel du traitement de l'hypogonadisme sur l' evolution de la maladie, en particulier sur l'atteinte musculaire ne sont pas suffisamment documentées. Chez des patients atteints de dystrophie myotonique, l'administration d' enanthate de testost erone pendant 12 mois n'am eliorait pas la force musculaire des patients ( evalu ee par des tests manuels, et des  evaluations fonctionnelles quantitatives) mais permettait une augmentation de leur masse musculaire, par augmentation de la synth ese des prot eines sous androg enoth erapie. Cependant le type de dystrophie et le statut gonadique des patients n' etaient pas documentées (57,58). Dans une seconde étude, l'androg enoth erapie permettait de diminuer la masse grasse et d'augmenter la masse maigre en augmentant le m etabolisme de base des patients. Ces effets étaient pr esents au bout de 3 mois et persistaient à 1 an de traitement. Les donn ees concernant l' age des patients, le type de dystrophie, les complications m etaboliques et la qualit e de vie des patients n'ont pas  t e pr ecis ees (59).

IV. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était de d eterminer le statut gonadique des hommes atteints de dystrophie myotonique de type 1 et ses d eterminants dans une cohorte de patients suivis dans le Centre de R ef erence des Maladies Neuromusculaires au CHRU de Lille.

L'objectif principal était de d eterminer la pr evalence de l'hypogonadisme dans cette cohorte de DM1 dont la moiti e était diagnostiqu ee pr ecocement par le biais d'un d epistage familial.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser :

- les facteurs associées aux diff erents profils d'atteinte gonadique des patients,
- les facteurs associées aux taux de testost erone, de testost erone/SBP, de LH et de FSH des patients lors de leur premi ere consultation,
- l' evolution du bilan gonadique entre la premi ere et la derni ere consultation.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude monocentrique, observationnelle et rétrospective, menée dans un service d'endocrinologie universitaire entre 2001 et 2016.

I. Description de la population

Une évaluation systématique cardiaque, respiratoire, et endocrinienne était proposée à tous les patients DM1 suivis dans le centre de référence lors de la première visite. Les patients étaient adressés par le service de médecine physique et de réadaptation ou par le service de génétique du CHRU. Les patients étaient revus dans un délai d'un à trois ans en fonction des anomalies mises en évidence au cours de cette première visite.

Le diagnostic de dystrophie myotonique de type 1 avait été confirmé génétiquement par analyse sanguine chez tous les patients, après information et signature d'un consentement, dans le cadre d'un dépistage familial ou devant des signes cliniques neuromusculaires faisant évoquer le diagnostic.

Les 70 patients inclus dans l'étude étaient des hommes issus de cette cohorte composée de 143 patients dont 73 femmes. Parmi les 70 hommes, douze patients ne se sont pas présentés au rendez-vous proposé. Deux patients ont été exclus : l'un en raison d'une dystrophie myotonique de type 2 et le second en raison d'un macroprolactinome compliqué d'une insuffisance gonadique associée à la DM1. Les données des 56 hommes restants ont été analysées. Dix-sept patients étaient apparentés dans 8 familles : 1 père et ses 2 fils, 5 pères et leur fils et 2 fratries.

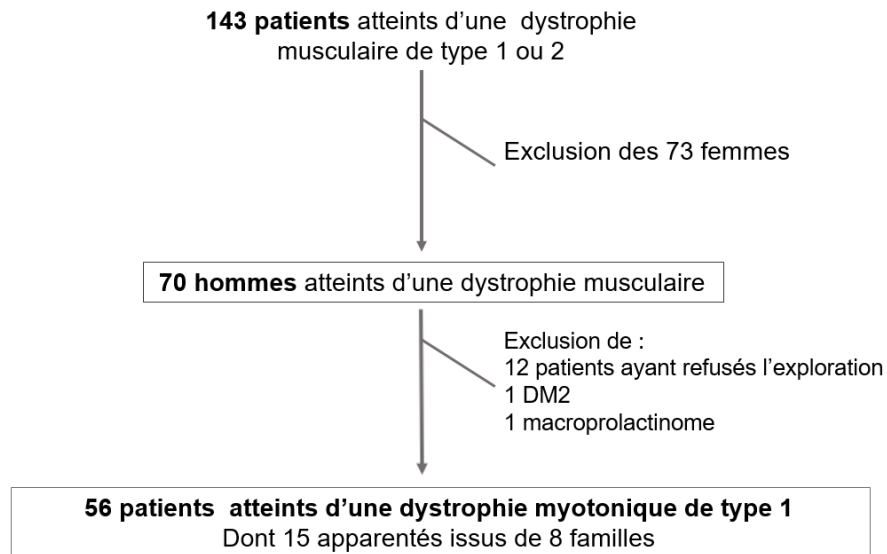


Figure 3.organigramme: description de l'inclusion des patients.

II.Paramètres étudiés

Les données étaient issues des dossiers de patients (archives et courriers médicaux) lors de leur évaluation en hôpital de jour d'endocrinologie et des courriers de consultation des médecins rééducateurs et des généticiens.

La sévérité de la maladie a été évaluée par le score MIRS attribué par les médecins rééducateurs ou rétrospectivement après examen clinique et analyse des courriers. L'atteinte cardiaque était définie par la présence d'un pacemaker le jour de l'évaluation en endocrinologie. L'implantation du pacemaker était soit prophylactique, devant des troubles de conduction infra-hissiens dépistés lors d'une exploration endocavitaire en cardiologie, soit curative après des événements cardiovasculaires. L'atteinte pneumologique était définie par la présence d'un syndrome d'apnée du sommeil appareillé ou non, associée ou non à une insuffisance respiratoire restrictive. L'atteinte ophtalmologique correspondait à la présence d'une cataracte le jour de l'hospitalisation du patient et/ou d'un antécédent de chirurgie de cataracte.

La durée de la maladie a été analysée rétrospectivement entre l'âge des patients lors du diagnostic génétique et l'âge au moment de l'hospitalisation.

Lors de l'hospitalisation en endocrinologie, différentes analyses ont été

r alis ees :

- les donn ees cliniques : poids, taille, indice de masse corporelle (IMC)
- le bilan hormonal : testostérone, FSH, LH, SBP et rapport testostérone/SBP
- le bilan métabolique : bilan lipidique (cholestérol, HDL cholestérol, LDL cholestérol, triglycérides), HbA1c, glycémie et leptine
- l'évaluation de la composition minérale osseuse était r alis ee par absorptiométrie biphotonique dans le service de médecine nucléaire
- Le volume testiculaire était mesuré par échographie dans le service de radiologie du CHRU.
- La graisse totale et intra-abdominale était estimée lors de la réalisation d'un IRM métabolique au niveau L4 chez les patients ne présentant pas de contre-indication (la principale contre-indication étant la présence d'un pacemaker).
- La stéatose hépatique était évaluée par IRM ou par échographie abdominale réalisées dans le service de radiologie du CHRU.

III.Méthode de répartition des patients ou "définition des groupes"

A partir des normes du laboratoire d'hormonologie du CHRU de Lille établies chez des hommes normozoospermes (60), les patients ont été répartis en différents groupes puis sous-groupes (31) :

- Les patients eugonadiques (n= 21) avaient des bilans hormonaux normaux : des taux de testostérone supérieurs à 2,4ng/ml, des taux de FSH inférieurs à 7,8 UI/l et des taux de LH inférieurs à 12 UI/l.
- Les patients atteints d'insuffisance testiculaire primitive (n= 35) avaient des bilans gonadiques altérés :
 - Soit une atteinte testiculaire exocrine isolée se traduisant par la sécrétion de FSH par les cellules gonadotropes de l'hypophyse en réponse au rétrocontrôle exercé par les cellules de Sertoli : les taux de FSH étaient supérieurs à 7,8 UI/l.
 - Soit une atteinte testiculaire endocrine et exocrine se traduisant, outre par l'ascension de FSH, par une diminution de la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig. Parmi ces patients, 2 sous-

groupes étaient identifiés :

- Les patients hypogonadiques vrais (n= 8). Leur taux de testostérone était inférieur à 2,4 ng/ml, leur taux de FSH était supérieur à 7,8 UI/l et leur taux de LH supérieur ou égal à 12 UI/l
 - Les patients hypogonadiques compensés (n= 3). Leur taux de testostérone était supérieur à 2,4ng/ml mais leur taux de LH était supérieur à 12 UI/l. Leur taux de FSH était supérieur à 7,8 UI/l.
- Aucun patient n'avait d'atteinte endocrine isolée (cf. figure 5)

IV. Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons entre les différents statuts gonadiques et entre les statuts « patients avec ou sans enfants » sur les paramètres généraux, métaboliques et le volume gonadique des patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-2 ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

Le lien entre le taux de testostérone, de testostérone/SBP, de LH et de FSH et les variables quantitatives (facteurs associés à la maladie, différents paramètres reflétant l'équilibre métabolique et facteurs gonadiques) a été analysé grâce à des tests de corrélations. Des tests de corrélations de Pearson ont été utilisés lorsque les variables quantitatives étaient gaussiennes et des corrélations de Spearman lorsqu'elles ne l'étaient pas.

Les comparaisons des différences entre les valeurs des bilans hormonaux

(testostérone, testostérone/SBP, LH et FSH) du premier suivi et du dernier suivi ont été réalisées grâce à un test des rangs signés.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de signification était fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

I. Description de la population initiale

1. Paramètres généraux

L'âge médian des patients était de 36 ans. La moitié des patients avait un ou plusieurs enfants. Environ 60% des patients avaient moins de 40 ans. Trois pour cent des patients ont bénéficié d'aide médicale à la procréation afin d'accéder à la paternité.

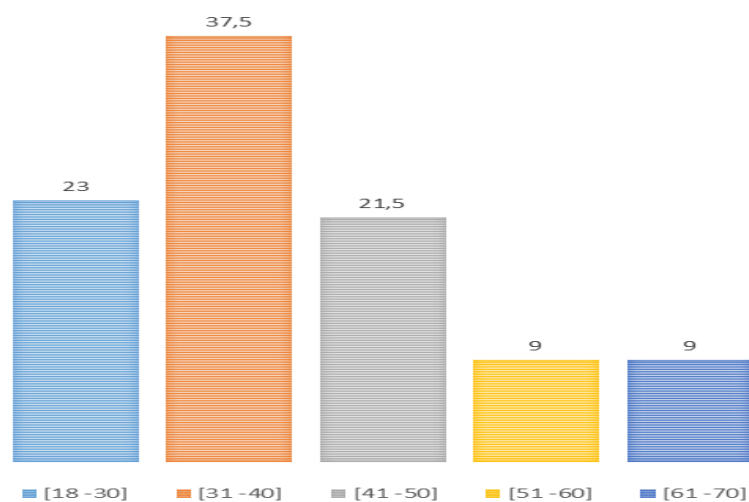


Figure 4. Répartition des patients selon leur tranche d'âge (résultats exprimés en pourcentage).

Le diagnostic était secondaire à un dépistage familial chez 45% des patients. Le nombre médian d'expansion de triplets était de 475. Les patients âgés de 60 à 70 ans avaient un nombre de triplets moins important (médiane 70 IQR (52 – 86)).

La durée médiane de la maladie était de 3 ans mais certains patients présentaient des signes fonctionnels bien avant la réalisation du diagnostic génétique.

L'atteinte musculaire était peu sévère chez la plupart des patients (MIRS 1 ou 2 chez 57% des patients et MIRS 5 chez seulement 3%). La moitié des patients présentait une atteinte pneumologique. Un patient sur cinq était porteur d'un pacemaker. Un tiers des patients était suivi pour une atteinte ophtalmologique. Seize

pour cent des patients avaient 2 atteints d'organes et 12,5% avaient 3 atteintes d'organes : cardiaque, pulmonaire et ophtalmologique.

Patients	médiane (IQR)	MIN-MAX
Age (n=56)	36 (30 – 49)	18 - 71
Dépistage familial (nombre et %)	27/56 (48%)	
Durée de la maladie (années) (n=56)	3 (1 – 9)	0 - 35
Patients ayant des enfants naturellement	25/56 (45%)	
Patients ayant des enfants issus d'une aide médicale à la procréation	2/56 (3%) (1 après la réalisation de 3 cycles de FIV et 1 issu d'un don de sperme)	
Nombre de répétitions CGT (n=50)	475 (200 – 700)	50 - 2000
Tabac	24/56 (43%)	
Score MIRS: (/56)		
1	14 (25%)	
2	18 (32%)	
3	16 (29%)	
4	6 (11%)	
5	2 (3%)	
Atteinte cardiaque	10/56 (18%)	
Atteinte pneumologique	28/56 (50%)	
Atteinte ophtalmologique	19/52 (36%)	

Tableau 3. Paramètres généraux des patients.

2. Bilan hormonal et volume gonadique

Les taux médians de testostérone totale, de testostérone/SBP et de LH des patients s'inscrivaient dans les normes mais 14% des patients avaient un taux de testostérone inférieur à 2,4 ng/mL et 10% avaient des taux de LH supérieurs à 12 UI/l. Soixante-deux pour cent des patients avaient une élévation de la FSH supérieure à 7,8 UI/l. Une hypotrophie testiculaire, défini par un volume testiculaire inférieur à 10ml, était mise en évidence chez 82% des 17 patients ayant eu une échographie testiculaire. Ces taux élevés de FSH associés aux taux médians des volumes gonadiques étaient en faveur d'une atteinte testiculaire primitive (chez les 17 patients ayant eu une échographie testiculaire, le taux médian de testostérone était de 3,4 ng/ml IQR (2,1 – 4,0)) et le taux médian de LH de 7,8 UI/l IQR (5,3 – 12,5)) soit dans les normes, alors que le taux médian de FSH était élevé (19,5 IQR

(8,0 – 30,9)).

Patients	Médiane (IQR)	MIN - MAX
Testicule droit (ml) (n= 17)	6,0 (2,9 – 10,0)	1,3 – 16,0
Testicule gauche (ml) (n= 17)	6,0 (4,3 - 10,0)	1,9 – 20,0
Testostérone totale (ng/ml) (n=56) (N : 2,4 – 8,7)	4,7 (3,0 – 5,5)	1-9,8
SBP (nmol/l) (n=54) (N : 9,8 – 42,8)	31,1 (24,9 – 40,5)	10,4 – 58,9
Testostérone libre (ng/dl) (n= 46)	0,02 (0,01 – 0,03)	0,01 - 0,12
Testostérone biodisponible (ng/ml) (n= 46)	2,9 (2,1 – 4,4)	0,7 – 8,2
Testostérone/SBP (n=54) (N : 28 – 78)	44,9 (30,0 – 55,6)	3,5 - 112
LH (U/l) (n=56) (N : 0,6 – 12)	6,0 (3,5 – 8,0)	1,4 – 20,8
FSH (U/l) (n=56) (N : 1,2 – 7,8)	9,9 (4,4 – 20,8)	1,1 – 40,8
PSA (ng/ml) (n=18) (N<4)	0,7 (0,5 – 1,0)	0,3 -2,1

Tableau 4. Bilan hormonal et volume gonadique des patients.

62,5% patients étaient atteints d’une insuffisance testiculaire primitive et 37,5% des patients étaient eugonadiques. Quarante-trois pour cent des patients avaient une atteinte testiculaire exocrine isolée et 20% des patients avaient une atteinte testiculaire endocrine et exocrine (hypogonadisme périphérique vrai ou compensé). Aucun patient n’avait d’atteinte endocrine isolée.

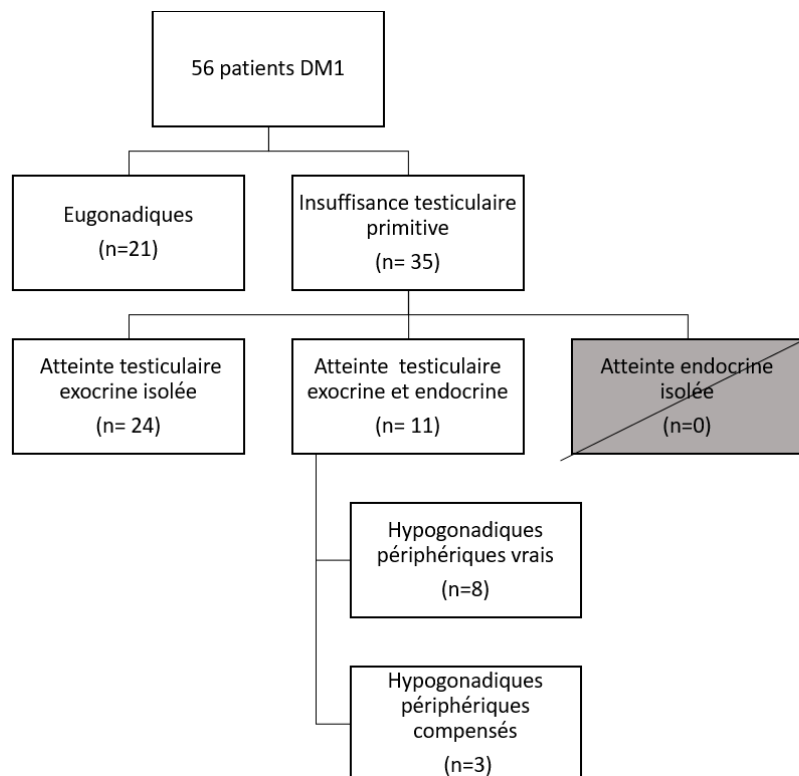


Figure 5. Répartition des patients selon leur statut gonadique.

3. Paramètres métaboliques

Les patients avaient un IMC médian normal. Une stéatose hépatique était mise en évidence chez 38% des patients. Une hypertriglycéridémie (triglycérides > 1,5 g/l) chez la moitié des patients et une hypercholestérolémie (cholestérol > 2g/l) chez un tiers des patients. Trente pourcent des patients avaient une intolérance aux hydrates de carbone (HbA1c > 6% et/ou glycémie à jeun > 1 g/l).

Patients	médiane (IQR)	MIN-MAX
IMC (kg/m ²) (n=56)	24 (21 – 27)	15 - 37
Graisse totale (cc) (n=36)	324 (203 – 482)	62 – 950
Graisse intra-abdominale (cc) (n=36)	106 (71 – 174)	26 – 446
Rapport graisse intra-abdominale/ graisse totale (n=36)	0,35 (0,30 – 0,42)	0,14 – 0,64
Leptine (ng/mL) (n=31) (N : 2 – 5,6)	10,3 (4,0 – 14,1)	0,7 – 117,0
Nbre (%) de patients ayant une stéatose hépatique (n=34)	13/ 34 (38%)	s
Cholestérol total (g/l) (n=53) (N< 2)	1,9 (1,6 – 2,3)	1,1 – 3,0
HDL C (g/l) (n=50) (N>0,65)	0,5 (0,4 – 0,5)	0,3 – 1,5
LDL C (g/l) (n=49) (N< 1,2)	1,2 (0,9 – 1,4)	0,5 – 2,0
Triglycérides (g/l) (n=55) (N<1,5)	1,5 (0,9 – 2,0)	0,6 – 4,3
HbA1c (%) (n=49)	5,5 (5,1 – 5,7)	4,7 – 7,0
Glycémie à jeun (g/l) (n=55) (N< 1,2)	0,9 (0,8 – 1,0)	0,7 – 1,8

Tableau 5. Paramètres métaboliques des patients.

II.Comparaison des patients selon leur statut gonadique

Cf. figure 5.

1. Paramètres généraux des patients selon leur statut gonadique

Le statut gonadique des patients n'était pas dépendant de l'âge, du mode de découverte et de la durée de la maladie. Il n'y avait pas de différence significative sur le mode de dépistage des patients selon leur statut gonadique même s'il semblait que les patients atteints d'hypogonadisme périphérique étaient dépistés plus fréquemment devant des manifestations neuromusculaires (63,6% versus 47,6% des patients eugonadiques, résultats non significatifs).

L'expression de la maladie évaluée par le nombre de triplets était dépendante du statut gonadique : elle était significativement plus sévère chez les patients atteints d'insuffisance testiculaire primitive que chez les patients eugonadiques (cf. annexe 2). De même, le nombre de triplets chez les patients atteints d'hypogonadisme périphérique était significativement plus important que chez les patients ayant une atteinte exocrine isolée.

Le retentissement musculaire de la maladie était significativement dépendant du statut gonadique : plus l'atteinte gonadique était sévère plus le score MIRS des patients était important.

Les atteintes d'organes (pneumologiques et cardiaques) n'étaient pas significativement différentes selon les différents statuts gonadiques des patients mais semblaient être plus fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance testiculaire primitive que chez les patients eugonadiques (cf. annexe 2).

Le statut paternel des patients était associé à leur statut gonadique : les patients ayant des enfants étaient significativement moins nombreux dans le groupe insuffisance testiculaire primitive que dans le groupe eugonadique (cf. annexe 2). De même, la paternité était significativement plus faible chez les patients du groupe « hypogonadisme périphérique » que chez les patients du groupe « atteinte exocrine isolée ».

Patients	Eugonadiques (n=21)	Atteinte exocrine isol�ee (n=24)	Hypogonadiques p�eriph�eriques (n=11)	Indice de significativit�e (p)
�ge (m�ediane (IQR))	38 (31 – 50)	32 (26 – 48)	38 (35 – 43)	0,4127
D�epistage familial (fr�equence)	52,4 %	50,0 %	36,4 %	0,6719
Dur�ee de la maladie (m�ediane (IQR))	2,0 (1,0 – 9,0)	4,5 (0,5 – 8,5)	8,0 (1,0 – 12,0)	0,7313
Parentalit�e (fr�equence)	66,67 %	37,50 %	18,18 %	0,0209
Nombre de triplets (m�ediane (IQR))	250 (79 – 535) (n=20)	455 (300 – 500) (n=22)	700 (500 – 985) (n=8)	0,0609
Score MIRS (m�ediane (IQR))	2(1 – 2)	2 (2 – 3)	3 (3 – 3)	0,0026
Atteinte cardiaque (fr�equence)	9,5 %	20,8 %	27,3 %	0,3849
Atteinte pneumologique (fr�equence)	47,6 %	41,7 %	72,7 %	0,2246
Atteinte ophtalmologique (fr�equence)	50,0 %(n=18)	20,8 %(n=24)	50,0 %(n=10)	0,0934

Tableau 6. Comparaison des patients selon le statut gonadique: eugonadique, atteinte testiculaire exocrine isol ee ou hypogonadisme p eriph erique (compensée ou vrai).

2. Volume gonadique des patients selon leur statut gonadique

Le volume gonadique des patients hypogonadiques était inf erieur à celui des patients eugonadiques et des patients ayant une atteinte testiculaire exocrine isol ee.

Patients	Eugonadiques (n=21)	Atteinte exocrine isol�ee (n=24)	Hypogonadiques p�eriph�eriques (n=11)	Indice de significativit�e
Testicule droit (m�ediane(IQR))	12,5 (10,0 – 15,0) (n=4)	7,4 (6,0 – 9,2) (n=6)	2,8 (1,5 – 4,0) (n=7)	Non r�ealisable
Testicule gauche (m�ediane(IQR))	12,5 (10,0 – 17,5) (n=4)	6,6 (6,0 – 8,0) (n=6)	4,0 (2,0 – 4,7) (n=7)	Non r�ealisable

Tableau 7. Volume testiculaire des patients selon le statut gonadique : eugonadique, atteinte testiculaire exocrine isol ee ou hypogonadique p eriph erique.

3. Param etres m etaboliques des patients selon leur statut gonadique

L'IMC m edian des patients ne diff erait pas selon le statut gonadique.

Les taux de triglyc erides et de cholest erol étaient significativement plus élevées chez les patients hypogonadiques que chez les patients ayant une atteinte exocrine

isolée ou un bilan gonadique normal.

Patients	Eugonadiques (n=21)	Atteinte exocrine isolée (n=24)	Hypogonadiques périphériques (n=11)	Indice de significativité (p)
IMC (médiane(IQR))	23,6 (21,5 – 25,0)	24,3 (19,2 – 27,6)	25,9 (22,2 – 29,9)	0,2158
Graisse totale (médiane(IQR))	304 (231 – 359) (n=17)	310 (90 – 493) (n=14)	630 (370 – 696) (n=5)	Non réalisable
Graisse intra- abdominale (médiane(IQR))	93 (74 – 133) (n=17)	114 (30 – 181) (n=14)	170 (160 – 340) (n=5)	Non réalisable
Graisse intra- abdominale/Grais se totale (médiane(IQR))	0,36 (0,24 – 0,41) (n=17)	0,36 (0,30 – 0,42) (n=14)	0,36 (0,27 – 0,46) (n=5)	Non réalisable
Leptine (médiane(IQR))	6,1 (3,8 – 21,8) (n=11)	10,3 (3,6 – 13,0) (n=12)	11,1 (8,2 – 39,2) (n=8)	0,4238
Stéatose (fréquence)	36% (n=14)	47%(n=15)	25% (n=4)	Non réalisable
Cholestérol total (moyenne ± DS)	1,9 ±0,4 (n=20)	1,9 ±0,4 (n=23)	2,3 ±0,5 (n=11)	0,0251
HDL cholestérol (moyenne ± DS)	0,5 ±0,2 (n=19)	0,5 ±0,1 (n=21)	0,5 ±0,1 (n=11)	0,7876
LDL cholestérol (médiane(IQR))	1,2 (0,9 – 1,3) (n=19)	1,1 (0,8 – 1,3) (n=20)	1,5 (1,0 – 1,7) (n=11)	0,1177
Triglycérides (médiane(IQR))	1,3 (1,1 – 1,6) (n=20)	1,4 (0,9 – 1,8) (n=24)	2,5 (1,6 – 3,4) (n=11)	0,0669
HbA1c (médiane(IQR))	5,3 (5,2 – 5,7) (n=19)	5,6 (5,1 – 5,7) (n=20)	5,3 (5,1 – 5,8) (n=10)	0,9631
Glycémie (moyenne ± DS)	0,9 ±0,1 (n=21)	1,0 ±0,2 (n=23)	0,9 ±0,2 (n=11)	0,7937

Tableau 8. Paramètres métaboliques des patients selon le statut gonadique : eugonadique, atteintes testiculaire exocrine isolée ou hypogonadisme périphérique.

L'effectif réduit du nombre de patients ayant eu une IRM dans chaque groupe ne permettait pas une interprétation statistique correcte ce pourquoi les 2 sous-groupes (atteinte exocrine isolée et hypogonadiques) ont été regroupés pour la comparaison. La graisse totale et la graisse intra-abdominale étaient plus élevées chez les patients ayant une insuffisance testiculaire primitive que chez les patients eugonadiques (résultats non significatifs).

Patients	Eugonadiques (n=21)	Insuffisance testiculaire primitive (n=35)	Indice de significativité (p)
Graisse totale (médiane(IQR))	304 (231 – 359) (n=17)	370 (152 – 550) (n=19)	0,3749
Graisse intra-abdominale (médiane(IQR))	93 (74 – 133) (n=17)	140 (49 – 183) (n=19)	0,3499
Graisse intra- abdominale/Graisse totale (moyenne \pm DS)	0,35 \pm 0,12 (n=17)	0,38 \pm 0,10 (n=19)	0,4533

Tableau 9. Paramètres métaboliques des patients selon leur statut eugonadique vs insuffisance testiculaire primitive.

II. Corrélations entre le statut gonadique et les autres paramètres

Ces études de corrélation ont été effectuées dans l'ensemble du groupe des 56 patients.

1. Facteurs associés à la fonction testiculaire endocrine :

Taux de testostérone total et/ou au rapport testostérone/SBP

Le taux de testostérone et le rapport testostérone/SBP étaient inversement corrélés à l'âge des patients, comme dans la population générale, mais n'étaient pas liés à la paternité au moment du diagnostic.

Les taux de testostérone et le rapport testostérone/SBP n'étaient pas corrélés au nombre de répétition de triplets, contrairement à l'atteinte musculaire. Les patients ayant une atteinte musculaire sévère et un score MIRS élevé, avaient un taux de testostérone plus faible. Les atteintes d'organes n'étaient pas liées au taux de testostérone.

	Testostérone		Testostérone/SBP	
	Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p
��ge	-0,29	0,0272	-0,39	0,0033
Paternité	0,33	0,7438	0,53	0,4950
Nombre de triplets CTG	-0,12	0,4158	0,01	0,9645
Score MIRS	-0,40	0,0020	-0,33	0,0131
Atteinte cardiaque	1,84	0,0719	1,89	0,0639
Atteinte pneumologique	0,54	0,5828	1,07	0,2906
Atteinte ophtalmologique	1,86	0,0685	2,97	0,0046

Tableau 10. Corrélation entre le taux de testostérone et le rapport testostérone/SBP et différents facteurs associés à la maladie:   ge, parentalité, répétition de triplets et retentissement d'organes.

L'évaluation du bilan gonadique mettait en évidence une corrélation entre le taux de testostérone, le volume gonadique et le taux de FSH. Les taux de LH et de testostérone n'étaient pas corrélés. Le rapport testostérone/SBP était corrélé au taux de FSH.

	Testostérone		Testostérone/SBP	
	Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p
Testicule droit	0,60	0,0101	0,48	0,0505
Testicule gauche	0,56	0,0183	0,45	0,0680
Testostérone			0,69	<0,0001
Testostérone/SBP	0,69	<0,0001		
LH	-0,20	0,1311	-0,24	0,0780
FSH	-0,38	0,0035	-0,45	0,0005

Tableau 11. Corrélation entre le taux de testostérone et le rapport testostérone/SBP et les facteurs gonadiques.

Les paramètres métaboliques, IMC, masse grasse totale, masse grasse intra-abdominale et la présence de stéatose hépatique étaient corrélés au taux de testostérone. Le rapport testostérone/SBP était corrélé uniquement à la graisse abdominale totale. Le bilan lipidique (LDL-cholestérol, cholestérol total et taux de triglycérides)   tait corrélé au taux de testostérone alors que le HDL cholestérol ne l'était pas. Le taux de testostérone n'était pas corrélé au taux de glycémie à jeun ni aux valeurs d'hémoglobine glyquée. Le rapport testostérone/SBP était corrélé au taux de LDL-cholestérol et au taux de cholestérol total mais n'était pas corrélé au taux de triglycérides.

	Testostérone		Testostérone/SBP	
	Coefficient de corélation	p	Coefficient de corélation	p
IMC	-0,52	<0,0001	-0,23	0,0836
Graisse totale (cc)	-0,58	0,0002	-0,41	0,0151
Graisse intra-abdominale (cc)	-0,46	0,0049	-0,32	0,0576
Rapport graisse intra-abdominale/graisse totale	0,02	0,9245	-0,15	0,3673
Leptine (ng/ml)	-0,35	0,0558	-0,21	0,2652
Stéatose hépatique	2,41	0,0223	1,25	0,2209
cholestérol total (g/l)	-0,36	0,0072	-0,38	0,0052
HDL C (g/l)	0,03	0,8007	-0,11	0,4122
LDL C (g/l)	-0,38	0,0057	-0,31	0,0321
Triglycérides (g/l)	-0,37	0,0051	-0,22	0,1032
HbA1c (%)	-0,25	0,0853	-0,16	0,2597
glycémie à jeun (g/l)	-0,16	0,2508	-0,04	0,7460

Tableau 12. Cor  lation entre le taux de Testostérone et le rapport Testostérone/SBP et différents paramètres reflétant l'équilibre métabolique.

LH

Le taux de LH n'était pas cor  l   à l'âge des patients, mais était lié à la paternité au moment du diagnostic.

Le nombre de répétition de triplets et l'atteinte musculaire étaient cor  l  s au taux de LH. Les patients ayant une atteinte musculaire sévère, caractérisée par un score MIRS élevé, avaient un taux de LH   lev  . Les atteintes d'organes n'étaient pas liées au taux de LH.

	LH	
	Coefficient de corélation	p
Age	-0,15	0,2589
Paternité	- 3,34	0,0008
Nombre de triplets CTG	0,55	<0,0001
Score MIRS	0,46	0,0003
Atteinte cardiaque	1,27	0,2030
Atteinte pneumologique	1,69	0,0914
Atteinte ophtalmologique	-0,96	0,3372

Tableau 13. Cor  lation entre le taux de LH et différents facteurs associés à la maladie :   ge, parentalité, répétition de triplets et retentissement d'organes.

L'évaluation du bilan gonadique mettait en évidence une corrélation positive entre le taux de LH et le taux de FSH. Le volume gonadique était corrélé négativement au taux de LH.

	LH	
	Coefficient de corrélation	p
Testicule droit	-0,84	<0,0001
Testicule gauche	-0,79	0,0002
Testostérone	-0,20	0,1311
Testostérone/SBP	-0,24	0,0780
FSH	0,80	<0,0001

Tableau 14. Corrélation entre le taux de LH et les paramètres gonadiques.

Les paramètres métaboliques n'étaient pas corrélés au taux de LH.

	LH	
	Coefficient de corrélation	p
IMC	-0,05	0,6674
Graisse totale (cc)	0,10	0,5302
Graisse intra-abdominale (cc)	0,06	0,7092
Rapport graisse intra-abdominale/ graisse totale	-0,01	0,9768
Leptine (ng/ml)	0,16	0,3808
Stéatose hépatique	0,22	0,8250
cholestérol total (g/l)	0,16	0,2501
HDL C (g/l)	0,15	0,3059
LDL C (g/l)	0,02	0,8581
Triglycérides (g/l)	0,19	0,1634
HBA1c (%)	-0,10	0,4830
glycémie à jeun (g/l)	-0,07	0,6142

Tableau 15. Corrélation entre le taux de LH et différents paramètres reflétant l'équilibre métabolique.

Le bilan endocrine était corrélé à l'atteinte testiculaire exocrine (FSH et volume gonadique) et à l'atteinte musculaire. Les taux de LH étaient corrélés au nombre de répétitions de triplets et à la parentalité des patients alors que les taux de testostérone étaient corrélés au statut métabolique des patients : IMC, masse grasse abdominale et intra-abdominale, stéatose hépatique, LDL cholestérol, cholestérol total et taux de triglycérides.

2. Facteurs associés au bilan exocrine

Les patients ayant un nombre important de triplets avaient des taux de FSH significativement plus élevés. Les taux de FSH n'étaient pas corrélés à l'âge des patients.

Le taux de FSH était corrélé négativement à la paternité des patients.

Concernant le retentissement de la maladie, les taux de FSH étaient corrélés à la sévérité de l'atteinte musculaire mais n'étaient pas corrélés aux atteintes d'organes : ophtalmologique, cardiaque et pneumologique.

	FSH	
	Coefficient de corrélation	p
Age	-0,10	0,4517
Parentalité	- 3,24	0,0012
Nombre de triplets CTG	0,47	0,0006
Score MIRS	0,51	<0,0001
Atteinte cardiaque	1,33	0,1812
Atteinte pneumologique	0,86	0,3896
Atteinte ophtalmologique	-0,47	0,6347

Tableau 16. Corrélation entre le taux de FSH et différents facteurs associés à la maladie : âge, parentalité, répétition de triplets et retentissement d'organes.

Les taux des FSH étaient corrélés aux volumes gonadiques, aux taux de LH et de testostérone comme décrit plus haut.

	FSH	
	Coefficient de corrélation	p
Testicule droit	-0,88	<0,0001
Testicule gauche	-0,88	<0,0001
Testostérone	-0,38	0,0035
Testostérone/SBP	-0,45	0,0005
LH	0,80	<0,0001

Tableau 17. Corrélation entre le taux de FSH et les paramètres gonadiques.

Concernant les paramètres métaboliques, le taux de FSH était faiblement corrélé au taux de cholestérol total.

	FSH	
	Coefficient de corrélation	p
IMC	0,06	0,6336
Graisse totale (cc)	0,20	0,2503
Graisse intra-abdominale (cc)	0,15	0,3767
Rapport graisse intra-abdominale/ graisse totale	0,04	0,8074
Leptine (ng/ml)	0,20	0,2831
Stéatose hépatique	0,16	0,8683
cholestérol total (g/l)	0,29	0,0350
HDL C (g/l)	0,11	0,4267
LDL C (g/l)	0,17	0,2369
Triglycérides (g/l)	0,23	0,0928
HBA1c (%)	-0,05	0,7365
glycémie à jeun (g/l)	0,04	0,7237
Insulinémie à jeun (mUI/l)	-0,01	0,9257

Tableau 18. Corrélation entre le taux de FSH et différents paramètres reflétant l'équilibre métabolique.

Le bilan testiculaire exocrine était corrélé au bilan endocrine (testostérone et LH), à la parentalité, à la sévérité de la maladie (nombre de répétitions de triplets) et de l'atteinte musculaire.

III. Facteurs associés à la parentalité.

Les patients sans enfants avaient des taux de FSH et de LH significativement plus élevés malgré un âge plus jeune (33 ans (26 – 39) médiane \pm IQR) que les patients ayant des enfants (  ge médian 49 ans (36 – 56) médiane \pm IQR). Le dépistage des patients sans enfants était dans 64% des cas issus d'un dépistage familial contrairement à 36% des patients ayant des enfants. Les patients sans enfants semblaient avoir une maladie plus évoluée que les patients ayant des enfants : le nombre de triplets et le score MIRS paraissaient de plus élevés (résultats cependant non significatifs).

	Patients sans enfants (n=31)	Patients ayant des enfants (n=25)	p
�ge (moyenne \pm DS)	32,5 \pm 8,6	47,9 \pm 12,2	<0,0001
Dépistage familial (fréquence)	64%	36%	0,0338
Durée de la maladie (médiane (IQR))	5 (1 – 10)	2 (1 – 9)	0,5773
Nombre de triplets (médiane (IQR))	500 (350 – 800) (n=25)	300 (74 – 500) (n=25)	0,0609
Score MIRS (médiane (IQR))	2 (2 – 3)	2 (1 – 3)	0,0736
Atteinte cardiaque (fréquence)	19%	16%	0,2616
Atteinte pneumologique (fréquence)	55%	44%	0,4200
Atteinte ophtalmologique (fréquence)	34% (n=29)	39%(n=23)	0,7296

Tableau 19. Comparaison des patients avec ou sans enfants selon les différents facteurs associés à la maladie:  ge, parentalité, répétition de triplets et retentissement d'organes.

	Patients sans enfants (n=31)	Patients ayant des enfants (n=25)	p
Testicule droit (médiane(IQR))	4,0 (2,6 – 6,5) (n=11)	9,6 (8,3 – 10,0) (n=6)	0,1074
Testicule gauche (médiane(IQR))	4,7 (4,0 – 6,5) (n=11)	9,0 (6,7 – 10,0) (n=6)	0,1448
Testostérone (médiane(IQR))	4,6 (2,4 – 6,5) (n=31)	4,7 (3,6 – 5,1) (n=25)	0,7438
Testostérone/SBP (médiane(IQR))	44,9 (27,7 – 66,0)	45,0 (38,2 – 52,7)	0,9791
LH (médiane(IQR))	7,6 (5,1 – 9,0)	3,8 (3,2 – 6,0)	0,0008
FSH (médiane IQR)	14,1 (8,0 – 27,3)	6,8 (3,1 - 11,3)	0.0012

Tableau 20. Comparaison des patients avec ou sans enfants selon les paramètres gonadiques.

IV. Evolution du bilan gonadique hormonal des patients

Le statut gonadique avait tendance à s'altérer au cours du temps : les médianes de durée de maladie évoquaient selon la sévérité de l'atteinte gonadique de façon non significative (cf. tableau 6)

La durée médiane entre la première et la dernière évaluation, chez les 34 patients évaluables, était de 4,5 ans (IQR 2,7 – 7,0). La fonction exocrine des patients entre le premier et le dernier suivi n'était pas modifiée mais était toujours altérée. Les taux de FSH, de testostérone et de testostérone/SBP n'étaient pas significativement différents. En revanche, le taux médian de LH était

significativement plus élevée au dernier suivi.

Bilans hormonaux (médiane± IQR)	1 er suivi (n=56)	Dernier suivi (n=34)	p
Testostérone (ng/ml)	4,7 (3,0 – 5,5)	4,7 (2,9 – 5,3) (n=34)	0,3727
Testostérone/SBP	44,9 (30,0 – 55,6) (n=54)	41,2 (29,7 – 60,7) (n=28)	0,7258
LH (U/l)	6,0 (3,5 – 8,0)	7,7 (3,8 – 12,0) (n=33)	0,0211
FSH (U/l)	9,9 (4,4 – 20,8)	12,4 (5,2– 25,0) (n=34)	0,153

Tableau 21. Evolution du bilan gonadique entre la première et la dernière évaluation. L'analyse statistique utilisée est un test T de student.

DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'étudier la fonction gonadique des hommes atteints d'une dystrophie myotonique de type 1 dans une cohorte lilloise de 56 patients. L'atteinte musculaire progressive des patients, caractérisée par la dystrophie et la myotonie est une des principales manifestations de la maladie. Cependant les facteurs à l'origine des variations intra- et inter- individuelles de cette atteinte ne sont pas clairement établis. Chez ces patients, l'atteinte musculaire diminue les possibilités de pratique d'une activité physique. Le syndrome métabolique déjà présent chez certains patients peut alors s'aggraver, favorisant les altérations de la SBP et une moindre imprégnation en androgènes libres. Or la diminution de la force musculaire et les anomalies métaboliques sont également des complications à long terme d'un déficit gonadique. On peut dès lors se poser la question du lien entre hypogonadisme, atteinte musculaire et syndrome métabolique chez ces patients atteints d'une DM1. C'est dans ce contexte qu'a été réalisée cette étude observationnelle rétrospective. La DM1 représente d'une certaine manière un modèle d'étude accéléré d'hypogonadisme masculin qui peut s'installer au cours de l'âge et dont les déterminants restent variables et discutés : le syndrome métabolique est-il la cause de cette baisse de l'imprégnation androgénique avec l'âge ou l'hypogonadisme lié à l'âge favorise-t-il le syndrome métabolique ?

Les 56 patients étaient âgés de 36 ans en moyenne lors de leur première évaluation dans le service d'Endocrinologie. Une insuffisance testiculaire primitive était mise en évidence chez 62,5% des patients. Parmi ces patients, 68% avaient une atteinte exocrine isolée. Une hypotrophie testiculaire était mise en évidence chez 82% des 17 patients ayant eu une échographie testiculaire. A noter que devant le faible effectif d'échographie scrotale, ce paramètre n'a pu être pris en compte dans la répartition des patients selon leur statut gonadique. Seuls 37,5% des patients avaient un bilan gonadique dans les normes du laboratoire. Ces résultats sont concordants avec la littérature où la prévalence des atteintes du secteur exocrine varie entre 60 et 75% selon les études réalisées sur des effectifs d'environ 30 patients sensiblement plus âgés : deux de ces études ont été réalisées chez des patients plus âgés dont le type de dystrophie était soit inconnu (48) soit mixte (DM1 et DM2) (52). Les deux

derni eres études ont été r alis ees chez des patients DM1 mais leur effectif était réduit. Les patients étaient également plus âgés : en moyenne 44 et 48 ans (49,50).

Deux autres études ont été r alis ees dans une population proche de la nôtre :

- la premi ere a été r alis ee chez 47 patients âgés d'environ 36 ans mais le type de DM n'était pas connu. Le diagnostic de la DM avait été réalisée par EMG et non par analyse génétique. Les taux des gonadotrophines n'étaient pas précisés (47).

- La seconde étude portait sur un faible effectif de patients dont le type précis de DM n'était pas défini. Sur les 16 patients de l'étude, 4 présentaient une ascension des gonadotrophines (55).

Un des intérêts majeurs de notre étude est que seuls des patients DM1 dont le diagnostic avait été confirmé génétiquement, jeunes et en nombre important, ont été inclus. Notre étude affirme la forte prévalence d'insuffisance testiculaire primitive dans la DM1 chez des patients jeunes. Ce résultat témoigne soit d'une installation précoce de l'atteinte, méconnue en l'absence de diagnostic soit du phénomène d'anticipation génétique de la maladie à l'origine d'une atteinte gonadique plus sévère de génération en génération. L'analyse des bilans gonadiques selon le lien de parenté ne nous permettait toutefois pas de conclure sur cette dernière hypothèse, ce pourquoi ces données n'ont pas été incluses dans la thèse.

L'une des conséquences majeures de l'atteinte testiculaire exocrine est l'hypofertilité ou l'infertilité secondaire aux troubles de la spermatog nese. Dans notre étude rétrospective visant à évaluer d'une façon générale les complications endocrino-métaboliques, la proposition systématique d'un spermogramme n'a pas été r alis ee. Les patients ne consultaient pas spécifiquement pour un problème de fertilité. Trois des 56 patients avaient une azoospermie et/ou une oligoast not ratospermie. Quarante-cinq pour cent des patients étaient parents. Une étude, r alis ee chez 47 patients âgés en moyenne de 36 ans, avait mis en évidence 17% d'azoospermie et 25% d'oligospermie. Ces anomalies étaient corrélées aux taux de gonadotrophines (LH et FSH) mais n'étaient pas associées à la durée de la maladie. Soixante-six pourcent de ces patients étaient parents (47). Ceci confirme la variabilité des atteintes et les différentes expressions cliniques de la maladie. Dans notre étude les patients non parents étaient effectivement plus jeunes que les patients parents mais les taux de FSH des patients non parents étaient

significativement plus élevés que ceux des patients parents. Ceci peut nous amener à émettre un doute sur les possibilités ultérieures de paternité chez ces patients. Il pourrait être intéressant de sensibiliser ces patients à la possibilité de réaliser des autoconservations de sperme afin que lorsqu'ils le souhaitent, ils puissent accéder à la paternité soit par diagnostic pré-implantatoire, soit par aide médicale à la procréation « simple ».

Vingt pour cent des patients, étaient atteints d'un hypogonadisme périphérique compensé ou vrai (taux de FSH supérieur à 7,8 UI/l et testostérone inférieur à 2,4 ng/ml et /ou LH supérieur à 12 UI/l). Les données de la littérature sont très variables : les pourcentages d'hypogonadisme vrai ou compensé varient de 4 à 69% (17,48–52,55). Dans une étude réalisée chez 44 patients DM1 et DM2, la prévalence de l'hypogonadisme était nettement plus importante : estimée à 69% en cas d'hypogonadisme compensé et à 29% en cas d'hypogonadisme vrai. Plusieurs explications sont à l'origine de ces écarts de prévalence : les hommes étaient plus âgés (âge moyen 45 ans), l'atteinte musculaire était plus sévère (MIRS moyen 4) et les normes des dosages hormonaux étaient moins « strictes » que les nôtres. Dans cette étude les patients étaient hypogonadiques si le taux de testostérone était inférieur à 3,2 ng/ml ou si le taux de LH était supérieur à 6,6 UI/l (52). Dans 3 autres études la prévalence de l'hypogonadisme était également plus importante : de 25% à 44% d'hypogonadisme vrai et de 25% à 43,7% d'hypogonadisme compensé. Dans ces 3 études le type de DM n'était pas connu et l'effectif de la population était faible (16 hommes dans 2 études et 27 hommes dans la 3^e étude). De plus dans les 2 premières études les normes des dosages hormonaux n'étaient pas précisées (48,55). Dans 3 autres études, les prévalences d'hypogonadisme étaient sensiblement proches de celle de notre étude alors que les populations différaient légèrement : Antonini objectivait environ 20% d'hypogonadisme chez ces 30 patients. Le taux d'hypogonadisme vrai était 2 fois plus élevé que dans notre étude car les patients étaient plus âgés (âge moyen 48 ans) et l'atteinte musculaire plus sévère (MIRS 3). De plus les normes étaient moins « strictes » que les nôtres : la limite inférieure de la testostérone était de 2,7 ng/ml et la limite supérieure de la LH était de 8,8UI/l (49). Dahlqvist objectivait une nette diminution du pourcentage d'hypogonadisme vrai (4%) chez ses 27 patients âgés de 35 ans en moyenne alors que le taux d'hypogonadisme compensé ou vrai était sensiblement le même (25%).

Les normes n' etaient pas non plus pr ecis ees (17).

La force de notre étude est de confirmer la forte pr evalence d'hypogonadisme sur une population de patients DM1 jeunes. Ces patients étaient diagnostiquées dans 50% des cas à l'issue d'un d epistage familial, et par cons equent ils étaient potentiellement moins s ev erement atteints que les patients ayant des sympt omes neuromusculaires en premier abord, et ce, malgr e des normes « strictes » des dosages hormonaux.

Les patients hypogonadiques avaient des taux de cholest erol-total et de triglyc erides significativement plus élevées que les patients ayant une atteinte exocrine isol ee ou les patients eugonadiques. Le pourcentage de graisse totale et de graisse intra-abdominale semblait également plus important chez les patients hypogonadiques que chez les patients eugonadiques. Le taux de testost erone était corr el e n egativement aux param etres m etaboliques : graisse abdominale totale, graisse intra-abdominale, cholest erol total, LDL cholest erol et triglyc erid emie. Passeri et al, en 2015, avaient également mis en évidence une corr elation entre la masse grasse et l'adiposit e abdominale chez 44 patients atteints de DM1 ou DM2. La masse grasse estim ee en DEXA et le tour de taille étaient corr el es au taux de testost erone et de LH (52).

L'int er et de notre étude est de confirmer la corr elation entre les param etres m etaboliques et les taux de testost erone dans une population de patients jeunes atteints d'une DM1. De plus l'évaluation de la masse grasse par IRM abdominale est plus fiable et refl ete mieux la graisse abdominale que les mesures anthropom etriques, tr es variables selon les ethnies (61). L'hypogonadisme semble donc être un facteur de s ev erit e de la maladie associée à une augmentation du syndrome m etabolique dont on conna it les risques en termes de morbi-mortalit e cardiovasculaires (62).

L'alt eration du bilan gonadique était significativement corr el ee à la s ev erit e de l'atteinte musculaire. Le score MIRS des patients était corr el e aux taux de testost erone, de LH et de FSH. De plus, la s ev erit e de l'atteinte musculaire évoluait parall elamment à la s ev erit e de l'atteinte gonadique. Passeri, Antonini et

Mastrogiacomo avaient également mis en évidence ce lien chez des patients DM1 et DM2 (49,51,52,56). Le mécanisme de causalité n'est pas clair, à savoir si l'atteinte gonadique majore l'atteinte musculaire ou si l'atteinte musculaire engendre l'atteinte gonadique. Une étude réalisée chez 59 patients atteints de différentes myopathies avait mis en évidence une fréquence élevée d'hypogonadisme chez ces patients tous âges confondus (40). Une étude réalisée aux Etats-Unis chez 250 hommes âgés de 18 à 85 ans avait mis en évidence un lien entre la masse maigre et les taux de testost rones physiologiques : les hommes ayant les taux de testostérone les plus élevés avaient significativement des pourcentages de masse maigre plus élevés et des pourcentages de masse grasse inférieurs aux autres hommes (63). Différentes études, confirmées par une méta analyse, avaient démontré que l'androgénothérapie, chez des hommes âgés de plus de 60 ans, avait un effet bénéfique sur l'augmentation de leurs masse et force musculaires (42–44,64). A partir de ces données, on peut supposer une amélioration des paramètres musculaires chez ces patients DM1 hypogonadiques, si tant est que le traitement soit accepté.

L'atteinte gonadique était également corrélée à la sévérité de l'atteinte génétique : le nombre de répétitions de triplets CTG était corrélé aux taux de LH et de FSH comme l'avaient déjà démontré Passeri, Antonini et Mastrogiacomo (49,51,52,56). La médiane de triplets était de 250 (79 – 535) chez les patients eugonadiques, de 455 (300 – 500) en cas d'atteinte exocrine isolée et de 700 (500 – 985) en cas hypogonadisme. L'altération du bilan gonadique est peut-être définie génétiquement et aggravée par la sévérité de l'atteinte musculaire.

Dans notre étude, l'altération du bilan gonadique n'était pas associée à une atteinte osseuse : ostéopénie ou ostéoporose qui est une des complications fréquentes du déficit gonadique (41). Les résultats des T score vertébraux et fémoraux, évalués par absorptiométrie biphotoniques, ont été mis en annexe devant le faible effectif d'exams réalisés probablement à l'origine du manque de signification. Il serait intéressant de réévaluer ce paramètre chez tous les patients selon leur statut gonadique.

Le suivi du bilan gonadique à 4 ans objectivait une altération significative des

taux de LH. Dahlqvist et al avaient d ej a objectiv e une augmentation des alt erations endocrines au cours du temps : initialement 26% des 33 patients,  ag es de 35 ans en moyenne, avaient des taux de LH augmentées et 4% des patients avaient un hypogonadisme p eriph erique vrai. Huit ans plus tard, 48% des patients avaient des taux de LH augmentées et 8% des patients un hypogonadisme vrai (17). Dans notre  etude, il n'y avait pas de diff erence significative entre les taux de testost erone  a la premi ere et la derni ere consultation. Le d elai entre les deux suivis  etait faible. Cependant l'ascension significative de la LH objective que la LH doit  etre un des premiers marqueurs de l'atteinte Leydigienne.

L'atteinte gonadique des patients DM1 peut  etre compar ee  a l'atteinte gonadique des patients atteints d'un syndrome de Klinefelter. L'atteinte testiculaire exocrine est constante et bien plus s ev ere chez les patients Klinefelter que chez les patients atteints d'une maladie de Steinert. Mais l'atteinte testiculaire endocrine dans ces 2 maladies est inconstante et varie au cours du temps. Dans une  etude r ealis ee chez 149 patients Klinefelter  ag es en moyenne de 32 ans, les taux de testost erone moyens  etaient de 3,12 ng/ml (0,39 – 5,86) (65). La pr evalence du syndrome m etabolique chez ces patients est  egalement plus  elev ee et le risque cardiovasculaire accru (66,67). La plupart de ces patients, lorsqu'ils n'ont plus de d esir de parentalit e, sont traitées par androg enoth erapie afin de pr ev enir les complications musculaires, osseuses et m etaboliques de l'hypogonadisme. Peu de patients DM1 sont traitées par androg enoth erapie.

Dans notre  etude, seul 5 patients hypogonadiques ont reçu un traitement par androg enoth erapie locale (*und ecanoate de testost erone pantestone*) que les patients ont rapidement abandonnée. L'acceptabilit e de l'androg enoth erapie par les patients DM1 ne semble pas bonne. Diff erents facteurs peuvent expliquer ce manque de motivation. Tout d'abord, beaucoup de patients atteints de DM1 ont des troubles cognitifs dont l'importance semble augmenter parall elemment  a la s ev erit e de la maladie (68). Ces patients atteints d'une forme s ev ere de la maladie ont une moins bonne estime d'eux (69) pouvant  etre  a l'origine d'un isolement social (16). Ces diff erents facteurs : d eficience cognitive, tendance d epressive, apathie, isolement social associée  a l'anosognosie pr esente chez de nombreux patients (70),  a la fatigue chronique,  a la dysmorphie et au handicap moteur ont un impact sur la qualit e de vie

des patients (71) et ne favorisent pas l'acceptation d'une androgénothérapie. Le seul argument auquel les patients sont sensibles est un possible effet de l'androgénothérapie sur la force musculaire, dont ils perçoivent, semble-t-il, rarement les effets bénéfiques. L'objectif sous-jacent d'améliorer leur bien-être et leur vie sexuelle semble souvent perçu comme une intrusion dans leur vie privée, la prescription étant analysée comme un manque d'empathie, une absence de perception par le médecin de leur degré de détresse physique et de renoncement. Il est possible qu'il existe également un manque d'information des médecins sur le mode de prescription de l'androgénothérapie et sur les effets bénéfiques potentiels de celle-ci (45). Cependant une androgénothérapie bien menée permettrait chez ces patients, outre une amélioration de leur sexualité (paramètre non étudié dans cette étude), une amélioration de leur fonction musculaire et une diminution des complications métaboliques. Trois études avaient mis en évidence une amélioration des paramètres musculaires et métaboliques à court et moyen terme des patients DM traités par enanthate de testostérone (57–59). Ces études sont anciennes et n'ont pas évalué le retentissement de l'androgénothérapie sur la qualité de vie des patients.

Notre étude comporte des limites : l'étude est rétrospective et monocentrique, le nombre de patients est limité, le retentissement de l'atteinte gonadique sur la qualité de vie des patients n'a pas été évalué, le dosage de la testostérone n'a pas été répété or pour établir un diagnostic d'hypogonadisme il est nécessaire d'avoir deux dosages de testostérone réalisés à 2 moments différents. L'évaluation de la masse grasse totale et intra-abdominale n'a pu être réalisée chez tous nos patients principalement à cause de l'atteinte cardiaque et de la présence d'un pacemaker chez une part non négligeable d'entre-eux contre-indiquant la réalisation de l'IRM. Les paramètres métaboliques pourraient être confortés par la réalisation de mesures anthropométriques simples (tour de taille, tour de hanche) associées à une impédancemétrie. De même, l'atteinte musculaire n'a été réalisée qu'à partir du score MIRS. Des examens simples tel que le grip test, le Time Up and Go Test ou l'évaluation de la flexion/extension du genou pourraient facilement être réalisés afin de compléter les données musculaires. Une étude future sur l'intérêt d'une androgénothérapie afin d'améliorer les paramètres musculaires, métaboliques et la qualité de vie des patients pourrait aisément être réalisée.

CONCLUSION

Environ 60% de cette cohorte d'hommes DM1 jeunes présentaient une insuffisance testiculaire primitive, significativement liée à la sévérité de l'atteinte musculaire et génétique, ainsi qu'à l'âge et au statut métabolique. Cette atteinte altérait la fertilité. Un patient sur cinq était atteint d'un hypogonadisme périphérique vrai ou compensé altérant d'autant plus les paramètres métaboliques et musculaires. L'atteinte gonadique nécessite une prise en charge multi-disciplinaire visant à lutter contre la perte musculaire et les troubles métaboliques.

L'efficacité de l'androgénothérapie et son acceptabilité par les patients doivent être étudiées. L'information concernant la PMA avec diagnostic pré-implantatoire doit être optimisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bouhour F, Bost M, Vial C. Steinert disease. *Presse Medicale*. 2007;36:965–71.
2. Santoro M, Masciullo M, Silvestri G, Novelli G, Botta A. Myotonic dystrophy type 1: role of CCG, CTC and CGG interruptions within DMPK alleles in the pathogenesis and molecular diagnosis. *Clin Genet*. 2016;10 :1111-12954
3. Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C. Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology*. 1990;40:839–42.
4. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*. 1992;69:385.
5. Buxton J, Shelbourne P, Davies J, Jones C, Van Tongeren T, Aslanidis C, et al. Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature*. 1992;355:547–8.
6. Harley HG, Rundle SA, Reardon W, Myring J, Crow S, Brook JD, et al. Unstable DNA sequence in myotonic dystrophy. *Lancet*. 1992;339:1125–8.
7. DMPK dystrophia myotonica protein kinase [Homo sapiens (human)] - Gene – NCBI.pubmed.gov
8. Gharehbaghi-Schnell EB, Finsterer J, Korschineck I, Mamoli B, Binder BR. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 1998;53:20–6.
9. Brisson D, Tremblay M, Pr  vost C, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Sibship stability of genotype and phenotype in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 2002;62:220–5.
10. Bouhour F, Bost M, Vial C. Maladie de Steinert. *Encyclopédie Orphanet*. 2007
11. Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 2000;57:74–82.
12. Avanc  es dans les dystrophies myotoniques. AFMT  l  thon.2016
13. De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, Mati M, Zerrouki S, Eymard B, et al. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol*. 2016;172:572–80.
14. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, B  gin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology*. 2001;56:336–40.
15. Dystrophie myotonique de steinert. ORPHA 273 OMIM 160900. AFMT  l  thon.2015
16. Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One*. 2016;11:0148264.

17. Dahlqvist JR,  rngreen MC, Witting N, Vissing J. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol.* 2015;22:116–22.
18. Nozaki S, Miyai I, Kang J. [Intra-abdominal visceral fat in myotonic dystrophy]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1992;32:521–3.
19. Cruz Guzmán ODR, Chávez García AL, Rodríguez-Cruz M. Muscular dystrophies at different ages: metabolic and endocrine alterations. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:485376.
20. Merlini L, Vaghegini A, Cocchi D. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Patients with Muscular Dystrophy. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:274
21. Seijger CGW, Drost G, Posma JM, Engelen BGM van, Heijdra YF. Overweight Is an Independent Risk Factor for Reduced Lung Volumes in Myotonic Dystrophy Type 1. *PLoS One.*2016;11:0152344
22. Awater C, Zerres K, Rudnik-Sch neborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162:153–9.
23. Johnson NE, Hung M, Nasser E, Hagerman KA, Chen W, Ciafaloni E, et al. The Impact of Pregnancy on Myotonic Dystrophy: A Registry-Based Study. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2:447.
24. Dystrophie Myotonique de Steinert. Fiche de r gulation SAMU et Recommandations pour les urgences hospitali res. Orphanet. 2010
25. Bisset DR, Stepniak-Konieczna EA, Zavaljevski M, Wei J, Carter GT, Weiss MD, et al. Therapeutic impact of systemic AAV-mediated RNA interference in a mouse model of myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2015;24:4971–83.
26. Rau F, Lain  J, Ramanoudjame L, Ferry A, Arandel L, Delalande O, et al. Abnormal splicing switch of DMD’s penultimate exon compromises muscle fibre maintenance in myotonic dystrophy. *Nat Commun.* 2015;6:7205.
27. Choi J, Personius KE, DiFranco M, Dansithong W, Yu C, Srivastava S, et al. Muscleblind-Like 1 and Muscleblind-Like 3 Depletion Synergistically Enhances Myotonia by Altering Clc-1 RNA Translation. *EBioMedicine.* 2015;2:1034–47.
28. Kerlan Véronique, Young Jacques. Les hypogonadismes masculins. *MCED (n 86).*2017.
29. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2536–59.
30. Kuhn J-M, Pr vost G. Androgenic treatment of male hypogonadism. *Presse Medicale.* 2014;43:196–204.
31. Ventimiglia E, Ippolito S, Capogrosso P, Pederzoli F, Cazzaniga W, Boeri L, et al. Primary, secondary and compensated hypogonadism: a novel risk stratification for infertile men. *Andrology.* 2017;5:505–10.

32. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SAP, Jamrozik K, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2353–9.
33. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006;60:762–9.
34. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:589–98.
35. Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Kaiser FE, Silver AJ, et al. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:963–9.
36. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005;26:833–76.
37. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363:123–35.
38. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, Wu F, Kaufman JM, Wang Y, et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the USA and Europe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1161-1173
39. Le M, Flores D, May D, Gourley E, Nangia AK. Current Practices of Measuring and Reference Range Reporting of Free and Total Testosterone in the United States. *J Urol.* 2016;195:1556–61.
40. Al-Harbi TM, Bainbridge LJ, McQueen MJ, Tarnopolsky MA. Hypogonadism is common in men with myopathies. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008;9:397–401.
41. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, Corona G, Ferlin A, Francavilla S, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:103–12.
42. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1661–7.
43. Page ST, Amory JK, Bowman FD, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, et al. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1502–10.
44. Storer TW, Basaria S, Traustadottir T, Harman SM, Pencina K, Li Z, et al. Effects of Testosterone Supplementation for 3 Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:583–93.
45. Morgentaler A. Controversies and Advances With Testosterone Therapy: A 40-Year Perspective. *Urology.* 2016;89:27–32.

46. Clarke BG, Monroe RG, Shapiro S. Myotonia atrophica with testicular atrophy: urinary excretion of interstitial; cell-stimulating (luteinizing) hormone, androgens and 17-ketosteroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1956;16:1235–44.
47. Vazquez JA, Pinies JA, Martul P, De los Rios A, Gatzambide S, Busturia MA. Hypothalamic-pituitary-testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy. *J Endocrinol Invest.* 1990;13:375–9.
48. Marinković Z, Prelević G, Würzburger M, Nogić S. Gonadal dysfunction in patients with myotonic dystrophy. *Exp Clin Endocrinol.* 1990;96:37–44.
49. Antonini G, Clemenzi A, Bucci E, De Marco E, Morino S, Di Pasquale A, et al. Hypogonadism in DM1 and its relationship to erectile dysfunction. *J Neurol Sci.* 2011;258:1247–53.
50. Peric S, Nisic T, Milicev M, Basta I, Marjanovic I, Peric M, et al. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Acta Myol.* 2013;32:106–9.
51. Mastrogiacomo I, Bonanni G, Menegazzo E, Santarossa C, Pagani E, Gennarelli M, et al. Clinical and hormonal aspects of male hypogonadism in myotonic dystrophy. *Ital J Neurol Sci.* 1996 Feb;17(1):59–65.
52. Passeri E, Bugiardini E, Sansone VA, Pizzocaro A, Fulceri C, Valaperta R, et al. Gonadal failure is associated with visceral adiposity in myotonic dystrophies. *J Clin Invest.* 2015;45:702–10.
53. Febres F, Scaglia H, Lisker R, Espinosa J, Morato T, Shkurovich M, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in patients with myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41:833–40.
54. Pizzi A, Fusi S, Forti G, Marconi G. Study of endocrine function in myotonic dystrophy. *Ital J Neurol Sci.* 1985;6:457–67.
55. Takase S, Okita N, Sakuma H, Mochizuki H, Ohara Y, Mizuno Y, et al. Endocrinological abnormalities in myotonic dystrophy: consecutive studies of eight tolerance tests in 26 patients. *Tohoku J Exp Med.* 1987;153:355–74.
56. Mastrogiacomo I, Pagani E, Novelli G, Angelini C, Gennarelli M, Menegazzo E, et al. Male hypogonadism in myotonic dystrophy is related to (CTG)_n triplet mutation. *J Endocrinol Invest.* 1994;17:381–3.
57. Griggs RC, Pandya S, Florence JM, Brooke MH, Kingston W, Miller JP, et al. Randomized controlled trial of testosterone in myotonic dystrophy. *Neurology.* 1989;39:219–22.
58. Griggs RC, Halliday D, Kingston W, Moxley RT. Effect of testosterone on muscle protein synthesis in myotonic dystrophy. *Ann Neurol.* 1986;20:590–6.
59. Welle S, Jozefowicz R, Forbes G, Griggs RC. Effect of testosterone on metabolic rate and body composition in normal men and men with muscular dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:332–5.
60. Barbotin A-L, Ballot C, Sigala J, Ramdane N, Duhamel A, Marcelli F, et al. The serum inhibin B concentration and reference ranges in normozoospermia. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:669–76.

61. Wells JCK, Cole TJ, Bruner D, Treleaven P. Body shape in American and British adults: between-country and inter-ethnic comparisons. *Int J Obes* 2005. 2008;32:152–9.
62. Devers MC, Campbell S, Simmons D. Influence of age on the prevalence and components of the metabolic syndrome and the association with cardiovascular disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4:000195.
63. Mouser JG, Loprinzi PD, Loenneke JP. The association between physiologic testosterone levels, lean mass, and fat mass in a nationally representative sample of men in the United States. *Steroids*. 2016;115:62–6.
64. Neto WK, Gama EF, Rocha LY, Ramos CC, Taets W, Scapini KB, et al. Effects of testosterone on lean mass gain in elderly men: systematic review with meta-analysis of controlled and randomized studies. *Age*. 2015;37:9742.
65. Rock A, Marcelli F, Robin G, Mitchell V, Leroy C, Rigot J-M. Clinical and paraclinical features of Klinefelter syndrome consulting for male infertility. *Progres En Urol*. 2014;24:757–63.
66. Calogero AE, Giagulli VA, Mongioì LM, Triggiani V, Radicioni AF, Jannini EA, et al. Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest*. 2017 Mar; 017:0619-9.
67. Salzano A, Arcopinto M, Marra AM, Bobbio E, Esposito D, Accardo G, et al. Klinefelter syndrome, cardiovascular system, and thromboembolic disease: review of literature and clinical perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:27-40.
68. Peric S, Rakocevic Stojanovic V, Mandic Stojmenovic G, Ilic V, Kovacevic M, Parojcic A, et al. Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of myotonic dystrophy type 1 and type 2. *J Neurol Sci*. 2017;38:415–23.
69. Bertrand JA, Jean S, Laberge L, Gagnon C, Mathieu J, Gagnon JF, et al. Psychological characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol*. 2015;132:49–58.
70. Baldanzi S, Bevilacqua F, Lorio R, Volpi L, Simoncini C, Petrucci A, et al. Disease awareness in myotonic dystrophy type 1: an observational cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:34.
71. Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Madzarevic R, Dobricic V, Ralic V, Ilic V, et al. Significant impact of behavioral and cognitive impairment on quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;126:76–81.

ANNEXES

ANNEXE A : comparaison des 2 groupes selon le statut eugonadique ou insuffisance testiculaire primitive : 2 - 4

Annexe 2 : comparaison des paramètres généraux des patients selon leur statut eugonadique vs insuffisance testiculaire primitive.

Patients	Eugonadiques (n=21)	Insuffisance testiculaire primitive (n=35)	p
Âge (moyenne ± DS)	41,4 ±13,1	38,3 ± 12,8	0,3842
Dépistage familial (fréquence)	52,4 %	45, 7%	0,6288
Durée de la maladie (médiane (IQR))	2 (1 – 9)	5 (1 – 9)	0,5217
Parentalité (fréquence)	66,67 %	31,43 %	0,0102
Nombre de triplets (médiane (IQR))	250 (79 – 535) (n=20)	500 (330 – 700) (n=30)	0,0609
Score MIRS (médiane (IQR))	2(1 – 2)	3 (2 – 3)	0,0029
Atteinte cardiaque (fréquence)	9,5 %	22,9 %	0,2905
Atteinte pneumologique (fréquence)	47,6 %	51, 43 %	0,7825
Atteinte ophtalmologique (fréquence)	50%(n=18)	29,41%(n=34)	0,1424

Annexe 3 : paramètres métaboliques des patients selon leur statut eugonadique vs insuffisance testiculaire primitive.

Patients	Eugonadiques (n=21)	Insuffisance testiculaire primitive (n=35)	Indice de significativité (p)
IMC (moyenne \pm DS)	23,3 \pm 3,2	24,6 \pm 5,3	0,2562
Graisse totale (médiane(IQR))	304 (231 – 359) (n=17)	370 (152 – 550) (n=19)	0,3749
Graisse intra abdominale (médiane(IQR))	93 (74 – 133) (n=17)	140 (49 – 183) (n=19)	0,3499
Graisse intra abdominale/Graisse totale (moyenne \pm DS)	0,35 \pm 0,12 (n=17)	0,38 \pm 0,10 (n=19)	0,4533
Leptine (médiane(IQR))	6,1 (3,8 – 21,8) (n=11)	10,7 (4,8 – 14,1) (n=20)	0,35494
Stéatose (fréquence)	36%(n=14)	42%(n=19)	0,7140
Cholestérol total (moyenne \pm DS)	1,9 \pm 0,4 (n=20)	2,0 \pm 0,5 (n=34)	0,3728
HDL cholestérol (moyenne \pm DS)	0,5 \pm 0,2 (n=19)	0,5 \pm 0,1 (n=31)	0,8377
LDL cholestérol (moyenne \pm DS)	1,1 \pm 0,3 (n=19)	1,2 \pm 0,4 (n=31)	0,3459
Triglycérides (médiane(IQR))	1,3 (1,1 – 1,6) (n=20)	1,7 (0,9 – 2,5) (n=35)	0,2818
HbA1c (médiane(IQR))	5,3 (5,2 – 5,7) (n=19)	5,5 (5,1 – 5,8) (n=30)	0,8288
Glycémie (moyenne \pm DS)	0,9 \pm 0,1 (n=21)	1,0 \pm 0,2 (n=34)	0,5045

Annexe 4 : volume gonadique des patients selon leur statut eugonadique vs insuffisance testiculaire primitive.

Patients	Eugonadiques (n=21)	Insuffisance testiculaire primitive (n=35)	Indice de significativité (p)
Testicule droit (médiane(IQR))	12,5 (10,0 – 15,0) (n=4)	4,0 (2,8 – 6,5) (n=13)	Non réalisable
Testicule gauche (médiane(IQR))	12,5 (10,0 – 17,5) (n=4)	4,7 (4,0 – 6,5) (n=13)	Non réalisable

ANNEXE B : étude des DMO : 1, 5-9

Annexe 1 : composition minérale osseuse des 26 patients ayant réalisé une ostéodensitométrie osseuse.

Patients	médiane (IQR)	MIN - MAX
T score vertébral (N=26)	0,0 (-0,4 – 1,0)	-1,6 – 2,2
T score fémoral (N= 25)	-0,9 (-1,6 - 0,1)	-2,7 – 0,8

Annexe 5 : composition minérale osseuse des patients selon leur statut eugonadique vs insuffisance testiculaire primitive.

Patients	Eugonadiques (n=8)	Insuffisance testiculaire primitive (n=18)	Indice de significativité
T score vertébral (médiane(IQR))	0,0 (- 0,3 – 1,5)	0,1 (- 0,4 – 0,9)	0,6562
T score fémoral (médiane(IQR))	-0,9 (- 2,1 – 0,5)	-0,8 (- 1,4 – 0,1)	0,6134

Annexe 6: composition minérale osseuse des patients selon leur statut eugonadique, atteinte testiculaire primitive ou hypogonadique.

Patients	Eugonadiques (n=8)	Atteinte exocrine isolée (n=8)	Hypogonadiques périphériques (n=10)	Indice de significativité
T score vertébral (médiane(IQR))	0,0 (- 0,3 – 1,5)	0,1 (- 0,3 – 1,1)	0,1 (- 0,8 – 0,9)	0,7707
T score fémoral (médiane(IQR))	-0,9 (- 2,1 – 0,5)	0,0 (- 1,2 – 0,4)	-1,1 (- 1,7 – -0,5)	0,2071

Annexe 7 : corrélation entre le taux de testostérone et le rapport testostérone/SBP et les paramètres osseux évaluées par ostéodensitométrie osseuse.

	Testostérone		Testostérone/SBP	
	Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p
T score vertébral	-0,23	0,2552	-0,16	0,4297
T score fémoral	-0,08	0,7099	0,04	0,8280

Annexe 8 : corrélation entre le taux de LH et les paramètres osseux évaluées par ostéodensitométrie osseuse.

	LH	
	Coefficient de corrélation	p
T score vertébral	-0,24	0,2348
T score fémoral	-0,25	0,2318

Annexe 9 : corrélation entre le taux de FSH et les paramètres osseux évaluées par ostéodensitométrie osseuse.

	FSH	
	Coefficient de corrélation	p
T score vertébral	-0,10	0,6093
T score fémoral	-0,18	0,3844

ANNEXE C : comparaison des groupes selon la parentalité : 10_11

Annexe 10 : comparaison des patients avec ou sans enfants selon différents paramètres reflétant l'équilibre métabolique.

Médiane IQR	Patients sans enfants (n=31)	Patients ayant des enfants (n=25)	p
IMC (moyenne \pm DS)	23,1 \pm 5,6	25,4 \pm 2,7	0,0579
Graisse totale (médiane(IQR))	231 (147 – 520) (n=19)	350 (291 - 481) (n=17)	0,2050
Graisse intra-abdominale (médiane(IQR))	92 (42 – 170) (n=19)	140 (90 – 181) (n=17)	0,0900
Graisse intra-abdominale/Graisse totale (moyenne \pm DS)	0,35 \pm 0,12 (n=19)	0,38 \pm 0,10 (n=17)	0,1205
Leptine (médiane(IQR))	11,1 (3,1 – 18,9) (n=17)	9,9 (5,7 – 14,1)(n=14)	0,7358
Stéatose	25% (n=16)	52% (n=17)	0,1006
Cholestérol total (moyenne \pm DS)	1,9 \pm 0,4(n=30)	2,0 \pm 0,4(n=24)	0,4596
HDL cholestérol (moyenne \pm DS)	0,5 \pm 0,1(n=24)	0,5 \pm 0,2(n=27)	0,6986
LDL cholestérol (moyenne \pm DS)	1,1 \pm 0,3(n=26)	1,2 \pm 0,3(n=24)	0,3551
Triglycérides (médiane(IQR))	1,3 (0,9 – 1,8) (n=24)	1,6 (1,1 – 2,2) (n=31)	0,2217
HbA1c (médiane(IQR))	5,2 (5,1 – 5,6) (n=26)	5,6 (5,3 – 6,2) (n=23)	0,0070
Glycémie (moyenne \pm DS)	0,8 \pm 0,1(n=30)	1,0 \pm 0,2(n=25)	0,0360

Annexe 11 : Comparaison des patients avec ou sans enfants selon les paramètres osseux.

	Patients sans enfants (n=17)	Patients ayant des enfants (n=9)	p
T score vertébral (médiane (IQR))	0,5 (- 0,2 – 0,9)	-0,4 (- 0,9 – 0,1)	0,1772
T score fémoral (médiane (IQR))	-0,9 (- 1,3 – -0,2)	-0,5 (- 1,7 – 0,5)	0,7493

AUTEUR : Nom : Hoth Guechot

Prénom : Hélène

Date de Soutenance : 24 Mai 2017

Titre de la Thèse : Evaluation de la fonction gonadique des hommes atteints d'une dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert)

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Thèse d'obtention du diplôme de docteur en médecine

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

Mots-clés : Dystrophie myotonique de Steinert, hypogonadisme, insuffisance testiculaire primitive, syndrome métabolique

Résumé :

L'objectif de cette étude rétrospective était d'analyser les profils gonadiques et leurs déterminants chez les hommes DM1.

Patients-Méthodes : Des 69 hommes DM1 suivis dans un Centre de Référence Universitaire entre 2001 et 2016, 56 ont bénéficié d'une évaluation génétique, musculaire (score MIRS), métabolique, gonadotrope et de la graisse viscérale en IRM (médiane (IQR)).

Résultats : Les patients âgés de 36 (30-49) ans, avaient un nombre de triplets CTG de 475 (200-700), une atteinte musculaire modérée (MIRS 1 et 2) dans 57% et sévère (MIRS 5) dans 3% des cas. Malgré un IMC médian normal 24 (21-27), 50% des patients avaient une hypertriglycéridémie, 38% une stéatose hépatique, 33% une hypercholestérolémie et 30% un trouble glucidique. 63% avaient une atteinte testiculaire primitive (n=24) (FSH:9,9(4,4-20,8) UI/L). 20% avaient un hypogonadisme périphérique vrai ou compensé (n=11) (testostérone<2,4ng/ml et/ou LH>12 UI/L)). La fertilité passait de 67% chez les eugonadiques (n=21) à 37% en cas d'atteinte exocrine isolée et 18% en cas d'hypogonadisme périphérique (p<0,02). Ces 3 groupes différaient en termes de répétitions CTG (p=0,06) et de score MIRS (p=0,002). La testostéronémie totale était inversement corrélée à l'âge (r=-0,29; p=0,027), l'IMC (r=-0,52 ; p<0,0001), la graisse abdominale totale (r=-0,58; p=0,0002) et viscérale (r=-0,46 ; p=0,0049), la stéatose hépatique (p=0,0223) et les lipides (r=-0,37; p=0,005). Le rapport testostérone/SBP n'était lié qu'à la graisse abdominale et au cholestérol.

Conclusion : Environ 60% des hommes de cette cohorte de patients DM1 présentaient une insuffisance testiculaire primitive altérant la fertilité et significativement liée à la sévérité de l'atteinte musculaire, génétique et métabolique, en particulier à un pourcentage élevé d'adiposité viscérale. Ces résultats montrent l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire afin de maintenir une bonne trophicité musculaire, de lutter contre la prise de poids et de corriger l'hypogonadisme.

Composition du Jury :

Président : Pr Marie-Christine Vantigham

Asseseurs : Pr Patrick Vermersch, Mcf Vincent Tiffreau, Dr Jean-Marc Rigot (directeur de thèse)